

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 2 月 26 日 (26.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/016587 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/16, A61K 31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, A61P 3/04, 3/10, 13/08, 17/00, 35/04, 37/00, 37/04, 43/00, C07D 277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

(YAMAMOTO, Susumu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010401

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 18 日 (18.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願2002-238673 2002 年 8 月 19 日 (19.08.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 久郎 (NAKAI, Hisao) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 近藤 隆史 (KONDO, Takashi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山本 晋

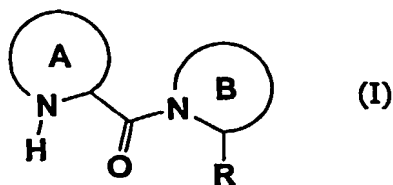
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素化合物



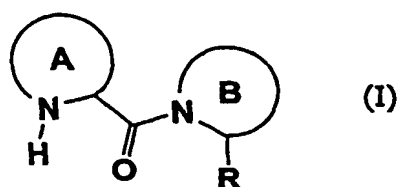
(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (I) and its salt: (I) wherein the ring A represents a nitrogen-containing heterocycle; the ring B represents an optionally substituted 5-membered heterocycle; R represents hydrogen or cyano; and other symbols are each as defined in the description. Because of having a DPP-IV inhibitory activity, the compounds represented by the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for type 2 diabetes, obesity, autoimmune diseases, cancer metastasis, HIV-infection, skin diseases, prostate hyperplasia, etc.

[続葉有]

WO 2004/016587 A1

(57) 要約:

式 (I) で示される化合物およびその塩。



(式中、環Aは含窒素複素環を表わし、環Bは置換されてもよい5員複素環を表わし、Rは水素原子またはシアノ基を表わし、その他の記号は明細書に記載の通り。)

式 (I) で示される化合物は、DPP-IV 阻害活性を有し、2 型糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、H I V 感染、皮膚病および前立腺肥大等の予防および／または治療薬として有用である。

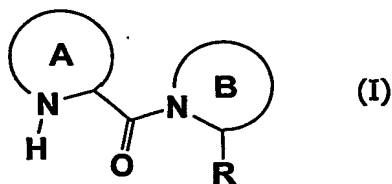
## 明 細 書

## 含窒素化合物

## 5 技術分野

本発明は、含窒素化合物に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



- (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物およびその塩、それらの製造方法、およびそれらを有効成分とする医薬に関する。

## 背景技術

- ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) はN末端から2番目にプロリンまたはアラニンを有するペプチド鎖からジペプチド (Xaa-Pro または Xaa-Ala) を產生するセリンプロテアーゼである。DPP-IV は哺乳動物組織中に広く分布し、特に腎臓、肝臓、腸管上皮、胎盤ならびに血漿中に存在することが知られており、さまざまな生理活性ペプチドの代謝に関与している。なかでも、強力なインスリン分泌能を有し食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド (GLP-1) を不活性化する酵素としての DPP-IV の役割が注目されている。

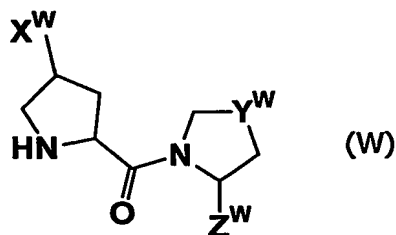
GLP-1 の生理作用として、膵臓からのインスリン分泌促進作用のみならず、胃排出時間延長作用、摂食抑制作用が知られている。実際、GLP-1 を皮下に持続投与することによる、インスリン非依存型糖尿病 (2 型糖尿病) の治療

が試みられている。しかしながら GLP-1 は生体内においては数分で代謝される。その中でも特に DPP-IV による代謝は重要であり、DPP-IV は GLP-1 を速やかに切断して不活性型 GLP-1 を産生する。この不活性型 GLP-1 が GLP-1 レセプターに対し拮抗作用することから、GLP-1 の生理的作用がさらに減弱  
 5 化する可能性がある。したがって、DPP-IV 阻害により GLP-1 の分解を抑制する方法は、GLP-1 作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP-IV を阻害することにより、GLP-1 の作用を高め、インスリン分泌を亢進し糖代謝を改善することができ、2 型糖尿病治療に有用であると期待される。また摂食抑制作用から抗肥満薬としても期待できる。

10 また DPP-IV は神経ペプチドであるニューロペプチド Y の代謝、免疫担当細胞である T 細胞の活性化、癌細胞の内皮への接着、HIV ウイルスのリンパ球への進入に関与していることが知られている。したがって、DPP-IV の阻害は、自己免疫疾患、癌転移、HIV 感染等の治療に有用であると考えられる。

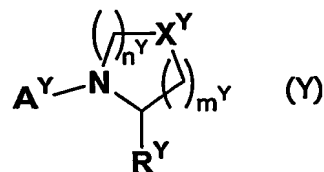
また、乾癬・慢性関節リウマチ及び扁平苔癬患者の皮膚繊維芽細胞において高い DPP-IV の発現が見出されていること、前立腺肥大の患者で高い  
 15 DPP-IV 活性が見出されていることから、DPP-IV の阻害は、皮膚病及び良性の前立腺肥大にも有効であることが期待される。

一方、WO02/14271 号明細書には、一般式 (W)



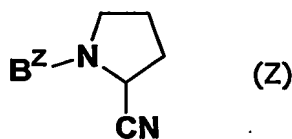
20 (式中、すべての記号の定義は当該明細書中に記載されている。) で示される化合物が DPP-IV 阻害活性を有することが記載されている。

WO95/15309 号明細書には、一般式 (Y)



(式中、すべての記号の定義は当該明細書に記載されている。) で示される化合物が DPP-IV 阻害活性を有することが記載されている。

WO01/55105 号明細書には、一般式 (Z)



5

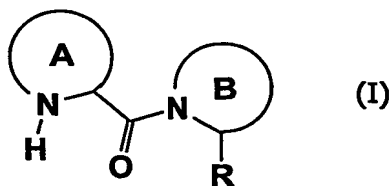
(式中、すべての記号の定義は当該明細書に記載されている。) で示される化合物が DPP-IV 阻害活性を有することが記載されている。

#### 発明の開示

- 10 本発明者らは、DPP-IV 阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行った結果、一般式 (I) で示される化合物が目的を達成することを見出した。

本発明の一般式 (I) で示される化合物は、DPP-IV 阻害剤としては全く知られていない化合物である。

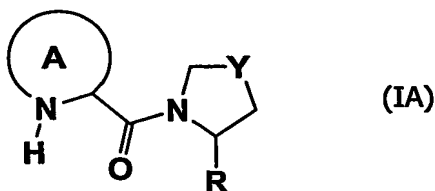
- 15 本発明は、  
[1] 一般式 (I)



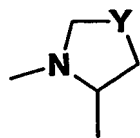
(式中、環 A は置換基を有してもよい含窒素複素環を表わし、環 B は置換基を有してもよい 5 員複素環を表わし、R は水素原子またはシアノ基を表わ

す。)で示される化合物またはその塩、

[2] 一般式 (IA)



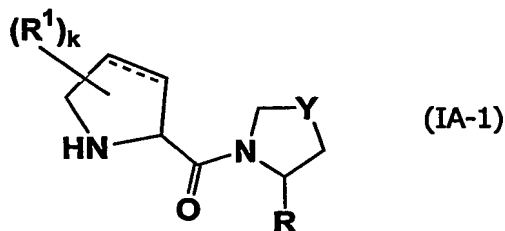
(式中、Yは $-\text{CH}_2-$ 、酸素原子、窒素原子、または酸化されてもよい硫黄原子を表わし、



で示される環は置換基を有してもよく、その他の記号は前項[1]

と同じ意味を表わす。)で示される前項[1]記載の化合物またはその塩、

[3] 一般式 (IA-1)



10 (式中、k個の $\text{R}^1$ はそれぞれ独立して、

(1) 1～5個の $\text{R}^2$ によって置換されてもよいC1～8炭素鎖、

(2) 1～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい炭素環、

(3) 1～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい複素環(この複素環の炭素原子が環Aと結合する。)を表わすか、または

15 (4) 環Aの隣接する炭素原子、もしくは同一の炭素原子と一緒に二つの $\text{R}^1$ が炭素環または複素環を形成し(この環はさらに1～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい。)、

$\text{R}^2$ は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $\text{OR}^{10}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SR}^{10}$ 、

$\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{COOR}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{13}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OCOR}^{13}$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COOR}^{10}$ 、 $\text{OCOOR}^{10}$ 、 $\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OSO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SOR}^{13}$ 、1～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい炭素環または1  
 5 ～5個の $\text{R}^3$ によって置換されてもよい複素環を表わし、

$\text{R}^3$ は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $\text{OR}^{10}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{COOR}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{13}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OCOR}^{13}$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COOR}^{10}$ 、 $\text{OCOOR}^{10}$ 、 $\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OSO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SOR}^{13}$ 、置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい複素環から選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8炭素鎖、

ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $\text{OR}^{10}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{COOR}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{13}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OCOR}^{13}$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{COR}^{13}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COOR}^{10}$ 、 $\text{OCOOR}^{10}$ 、 $\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{OSO}_2\text{OR}^{10}$ 、 $\text{SOR}^{13}$ 、置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい複素環を表わし、  
 $\text{R}^{10}$ は

- 20 (1) 水素原子、  
 (2) 置換基を有してもよいC1～8炭素鎖、  
 (3) 置換基を有してもよい炭素環、または  
 (4) 置換基を有してもよい複素環を表わし、  
 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{14}$ はそれぞれ独立して、

- 25 (1) 水素原子、  
 (2) 置換基を有してもよいC1～8炭素鎖、

(3) 置換基を有してもよい炭素環、

(4) 置換基を有してもよい複素環、

(5)  $\text{COR}^{13}$ 、または

(6)  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ を表わし、

5  $\text{R}^{13}$ は

(1) 置換基を有してもよいC 1～8 炭素鎖、

(2) 置換基を有してもよい炭素環、または

(3) 置換基を有してもよい複素環を表わし、

$k$  は0または1～5の整数を表わし、

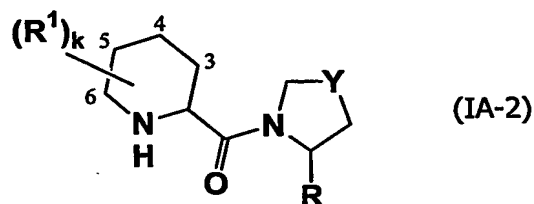
10  $\text{---}$  は単結合または二重結合を表わす。

ただし、 $\text{---}$  が単結合のとき、 $k$  は1～5の整数である。その他の記号は

前項 [1] および [2] 記載と同じ意味を表わす。) で示される前項 [1]

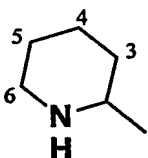
記載の化合物またはその塩、

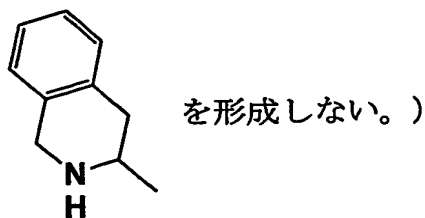
[4] 一般式 (IA-2)



15

(式中、すべての記号は前項 [1] および [2] と同じ意味を表わす。

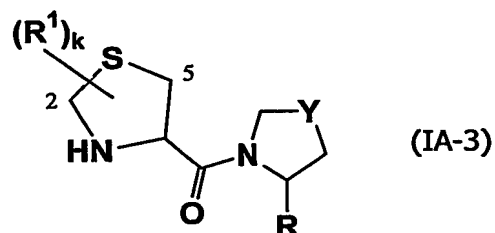
ただし、 で示される環は2つの  $\text{R}^1$  と一緒になって





で示される前項 [1] 記載の化合物またはその塩、

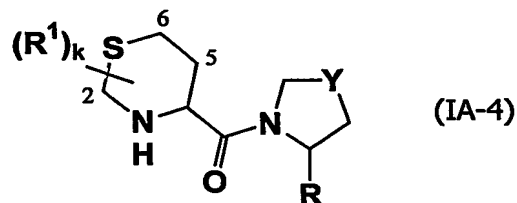
[5] 一般式 (IA-3)



(式中、すべての記号は請求の範囲第2項と同じ意味を表わす。) で示され

5 る基である前項 [1] 記載の化合物またはその塩、

[6] 一般式 (IA-4)



(式中、すべての記号は請求の範囲第2項と同じ意味を表わす。) で示される基である前項 [1] 記載の化合物またはその塩、

10 [7] 前項 [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の一般式 (I) で示される化合物またはその塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤、

[8] ジペプチジルペプチダーゼ IV 介在性疾患の予防および/または治療剤である前項 [7] 記載の剤、

[9] ジペプチジルペプチダーゼ IV 介在性疾患が、糖尿病、肥満、自己免疫  
15 疾患、癌転移、HIV 感染、皮膚病または前立腺肥大である前項 [8] 記載の剤、

[10] 一般式 (I) で示される化合物またはその塩と前項 [1] 記載の PPAR アゴニスト、スルホニル尿素系血糖低下剤、インスリン感受性増強剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬および速効型インスリン分泌促進剤から選択され

る1種または2種以上の剤とを組み合わせるジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、

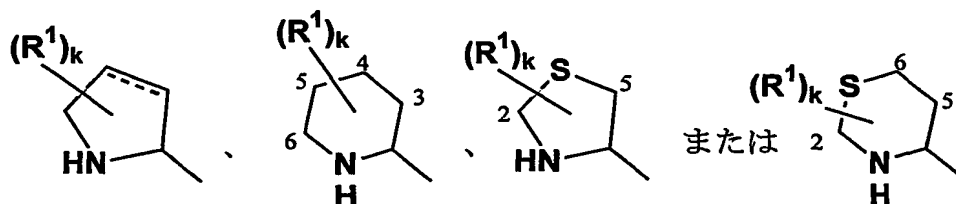
[11] 哺乳動物に有効量の一般式(I)で示される化合物またはその塩を投与することからなるジペプチジルペプチダーゼIVの阻害方法、

- 5 [12] ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤を製造するための一般式(I)で示される化合物またはその塩の使用、

[13] 前項[1]記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、および

[14] 前項[1]記載の化合物のプロドラッグに関する。

- 10 本明細書中、環Aによって表わされる含窒素複素環は、



を表わす。

本明細書中、C1～8炭素鎖とは、C1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C1～8アルキリデン、C3～8アルケニリデン  
15 およびC3～8アルキニリデンを表わす。

C1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびその異性体を意味する。

C2～8アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびその異性体を意味する。

- 20 C2～8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびその異性体を意味する。

C1～8アルキリデンとは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデンおよ

びその異性体を意味する。

C 3～8アルケニリデンとは、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデン、ヘキセニリデン、ヘプテニリデン、オクテニリデンおよびその異性体を意味する。

- 5 C 3～8アルキニリデンとは、プロピニリデン、ブチニリデン、ペンチニリデン、ヘキシニリデン、ヘプチニリデン、オクチニリデンおよびその異性体を意味する。

本明細書中、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

- 10 本明細書中、「炭素環」には、「C 3～15の単環式、二環式または三環式炭素環」が含まれる。

- 「C 3～15の単環式、二環式または三環式炭素環」には、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリアル、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロ  
15 ヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペ  
20 ンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、  
a sーインダセン、sーインダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノ  
25 ナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター2ーエン、ビスクロ [3.

1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター 2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター 2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン、ノルボルナン等が挙げられる。

5 本明細書中、「複素環」には、「3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環」が含まれる。

「3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環」には、3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルが含まれる。

3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾジオキソール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾア

ゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベン  
ゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、  
ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェ  
ノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナ  
5   ントロリン、ペリミジンなどが挙げられる。

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子  
を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘ  
テロ環アリアルとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピ  
ロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、  
10   テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリ  
ジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒド  
ロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、  
パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パ  
ーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒド  
15   ロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジ  
アゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、  
ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロ  
オキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフ  
ェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピ  
20   ラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジ  
ヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒ  
ドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ  
ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジ  
ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、  
25   ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、

- テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
5 ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
10 ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ  
ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾ  
チオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフ  
エン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、  
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト  
15 ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ  
トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ  
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
20 ラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ  
ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ  
ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン  
ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、  
パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベ  
25 ンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、  
ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオ

キサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサ

5 ジベンゾフラン、ジオキサラン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアンなどが挙げられる。

本明細書中、隣接する炭素原子に結合する二つの $R^1$ が一緒になって環（環Aと縮合する環）を形成する場合のかかる環としては、C 3～10の単環式、

10 二環式または三環式の飽和または不飽和炭素環を表わし、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオ

15 クタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、ベンゼン、ナフタレン、インダンなどが挙げられる。

本明細書中、同一炭素原子に結合する二つの $R^1$ が一緒になってスピロ炭素環（環C）を形成する場合のかかる環としては、C 3～15の単環式、二環式または三環式の飽和または不飽和炭素環を表わし、例えば、シクロプロ

20 パン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、ジヒドロナフタレン、テ

25 トラヒドロナフタレン、インデン、インダン、フルオレンなどが挙げられる。

本明細書中、隣接する炭素原子に結合する二つの $R^1$ が一緒になって環（環

Aと縮合する環)を形成する場合のかかる環としては、飽和または一部不飽和の3～10員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環または二環式複素環を表わし、例えば、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアイン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インドリン、インダゾール、ベンゾジオキサール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、キナゾリン、ナフチリジン、フタラジン、キノキサリン、シンノリン、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンなどが挙げられる。

本明細書中、同一炭素原子に結合する二つの $R^1$ が一緒になってスピロ複素環(環C)を形成する場合のかかる環としては、飽和または一部不飽和の3～10員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環または二環式複素環を表わし、例えば、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアイン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロインドール、パーヒドロインドールなどが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有してもよいC1～8炭素鎖」における「C1～8炭素鎖」とは、前記の「C1～8炭素鎖」と同じ意味を表わす。

本明細書中、「置換基を有してもよいC1～8炭素鎖」における「置換基」とは、例えば、水酸基、C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)ア



ミノ、ジ (C 1～8アルキル) アミノ、C 2～8アシル、C 1～8アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルボキシ、ハロゲン、(C 1～8アルキル) スルホニルアミノ、C 2～8アシルアミノ、フェニル、C 3～8シクロアルキル、およびピリジルから選択される 1～5 個の基が挙げられる。

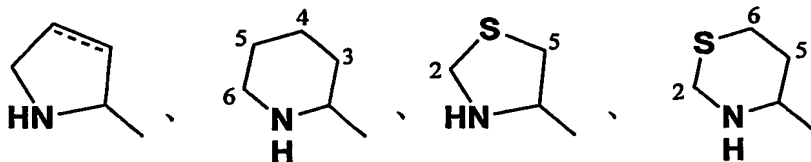
本明細書中、「置換基を有してもよい炭素環または複素環」における「炭素環」および「複素環」とは、前記の「炭素環」および「複素環」と同じ意味を表わす。

本明細書中、「置換基を有してもよい炭素環または複素環」における「置換基」とは、例えば、C 1～8 炭素鎖、水酸基、C 1～8 アルコキシ、モノ (C 1～8 アルキル) アミノ、ジ (C 1～8 アルキル) アミノ、C 2～8 アシル、C 1～8 アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルボキシ、ハロゲン、(C 1～8 アルキル) スルホニルアミノ、C 2～8 アシルアミノ、フェニル、C 3～8 シクロアルキル、およびピリジルから選択される 1～5 個の基が挙げられる。

本明細書中、環 B によって表わされる「含窒素 5 員環」とは、例えば、ピロリジン、オキサゾリジンまたは硫黄原子が酸化されてもよいチアゾリジンを表わす。

本明細書中、環 B によって表わされる「置換基を有してもよい 5 員複素環」における「置換基」とは、上記の「置換基を有してもよい炭素環または複素環」における「置換基」と同じ意味を表わす。

本発明において、環 A で示される含窒素複素環としては、



のいずれも好ましい。


すなわち、一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4) で示される化合物のいずれも好ましい。

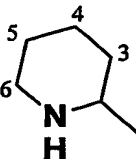
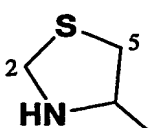
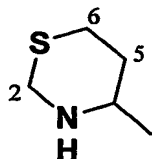
$R^1$ としてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは置換基を有してもよいC 1～8アルキル、置換基を有してもよいC 2～8アルケニル、置換基を有してもよいC 2～8アルキニル、置換基を有してもよいC 1～8アルキリデン、置換基を有してもよい炭素環、置換基を有してもよい複素環である。

より好ましくは、 $R^1$ は、置換基を有してもよいC 1～8アルキル、置換基を有してもよい炭素環、置換基を有してもよい複素環である。炭素環としては、C 3～8シクロアルカン、ベンゼン、アダマンタンが好ましく、複素環としてはピリジン、フラン、チオフェン、チアゾール、ベンゾジオキソールが好ましい。 $R^1$ がベンゼンのとき、ベンゼンの置換基としては、置換されてもよいアルキル、水酸基、C 1～8アルコキシ、アシル、フェノキシ、カルボキシ、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $OSO_2R^{13}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{13}$ 、ハロゲン、シアノ、置換されてもよい炭素環、置換されてもよい複素環が挙げられる。

特に、 $R^1$ がベンゼンのとき、ベンゼンは置換基として水酸基を有し、任意にさらにC 1～8アルキル、C 1～8アルコキシ、シアノ、フェノキシを有するものが好ましい。

また、環Aの置換基である $R^1$ の二つが一緒になってスピロ環Cを形成してもよいし、縮合環Dを形成してもよい。

環Aが  のときは、kは1～3の整数が好ましく、より好ましくは1～2の整数である。

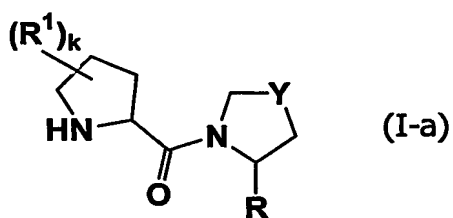
環Aが  、  、  のときは、kは0また

は1～3の整数が好ましく、より好ましくは1～2の整数である。

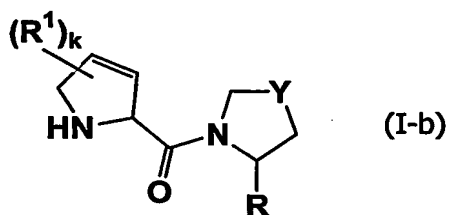
Yとしては $-CH_2-$ 基および硫黄原子のいずれも好ましい。

Rとしては水素原子、シアノのいずれも好ましいが、Yが $-CH_2-$ 基のとき、Rはシアノが好ましい。

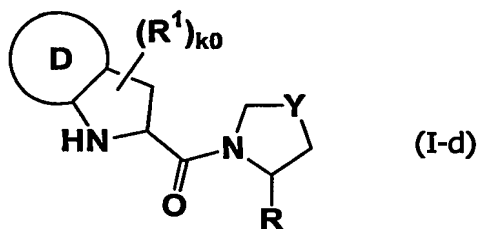
- 5 一般式(I)で示される化合物のうち好ましい化合物としては、一般式(I-a)



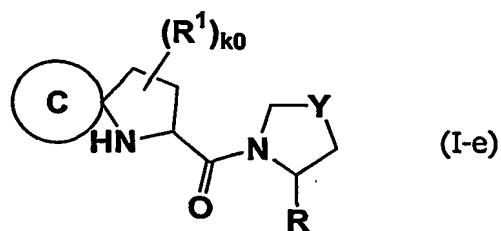
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-b)



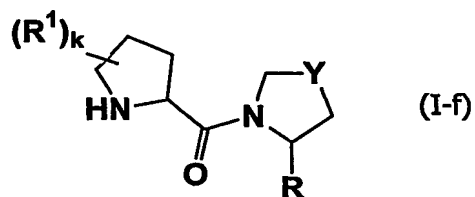
- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-d)



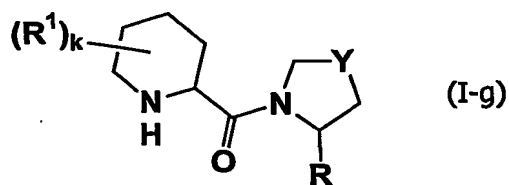
(式中、 $k_0$ は0または1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式(I-e)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - f)

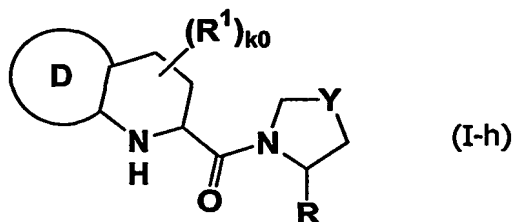


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - g)

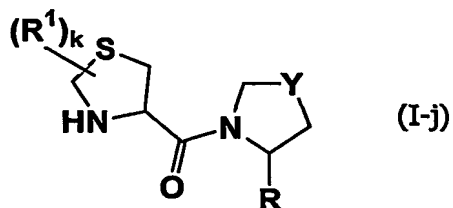


5

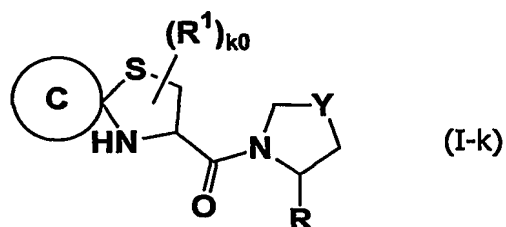
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - h)



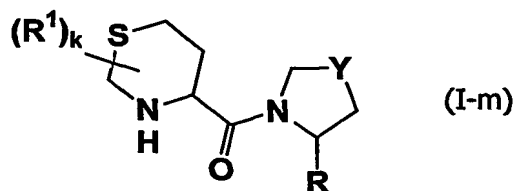
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - j)



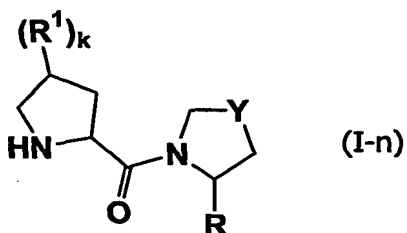
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - k)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - m)

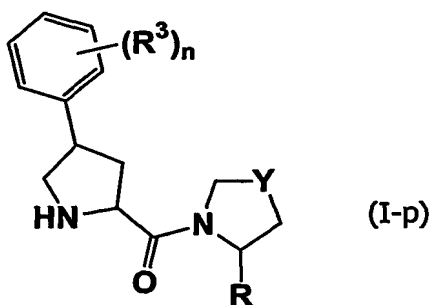


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - n)



5

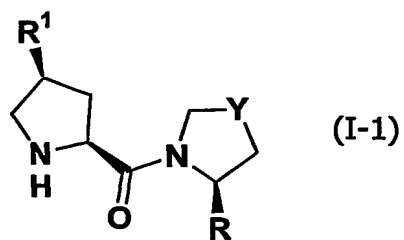
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I - p)



(式中、nは0または1～5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)が挙げられる。

- 10 その他、実施例に記載された化合物および以下の表1～10に記載された化合物が好ましい。以下の表中、Phはフェニル基を表わす。

表 1



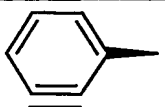
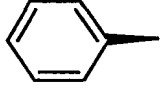
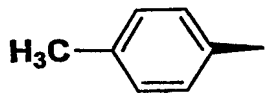
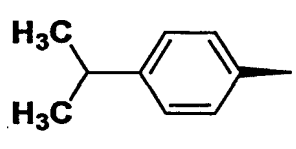
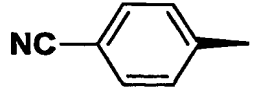
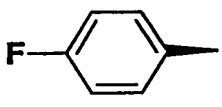
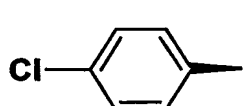
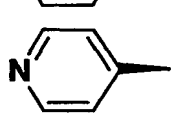

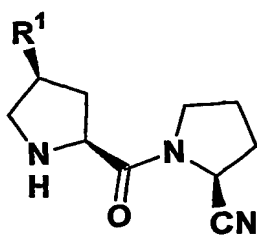
No.	R <sup>1</sup>	R	Y
1		CN	CH <sub>2</sub>
2		H	S
3		CN	CH <sub>2</sub>
4		CN	CH <sub>2</sub>
5		CN	CH <sub>2</sub>
6		CN	CH <sub>2</sub>
7		CN	CH <sub>2</sub>
8		CN	CH <sub>2</sub>
9		CN	CH <sub>2</sub>

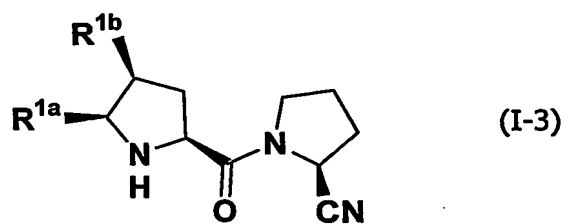
表 2



(I-2)

No.	$R^1$	No.	$R^1$
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

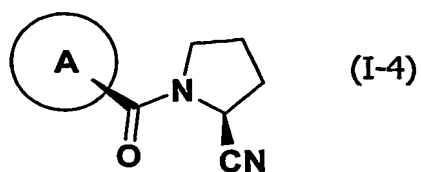
表 3



No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>
1	H	
2	H	
3	H	
4	H	
5	CH <sub>3</sub>	H
6		H
7	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H
8	Ph	H



表 4



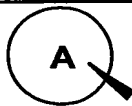
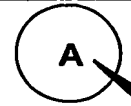
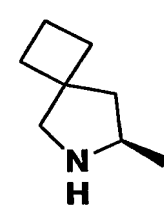
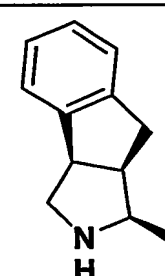
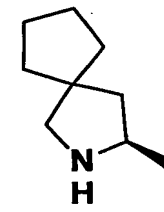
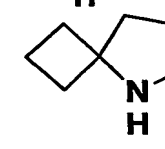

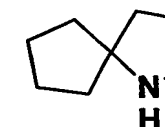
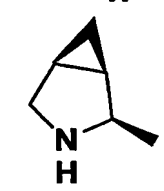
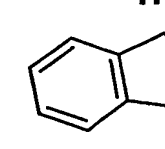
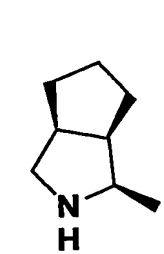
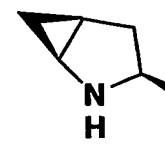
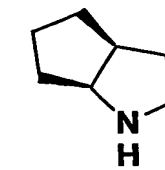
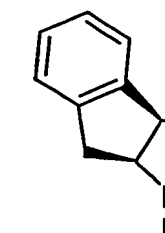
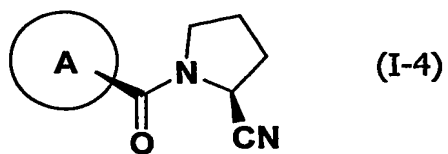
No.		No.	
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
		11	
		12	

表 4 (続き)





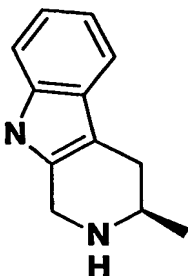
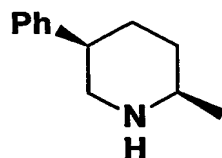
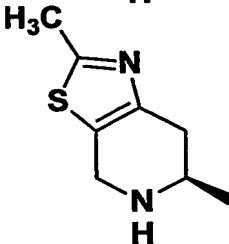
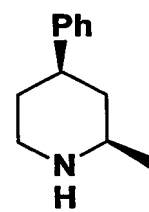
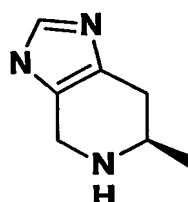
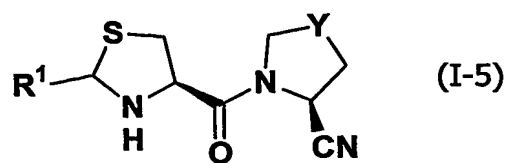
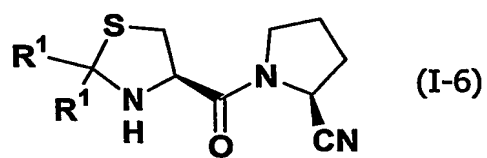
No.		No.	
13		16	
14		17	
15			

表 5



No.	R <sup>1</sup>	Y
1	Ph	CH <sub>2</sub>
2	Ph	S
3		CH <sub>2</sub>
4		S
5		CH <sub>2</sub>
6		CH <sub>2</sub>
7		CH <sub>2</sub>
8		CH <sub>2</sub>

表 6



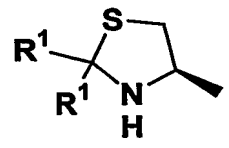
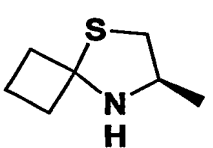
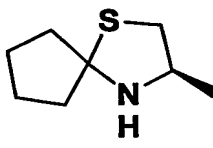
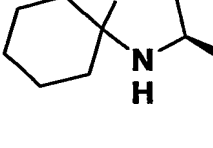
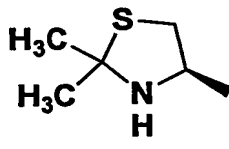
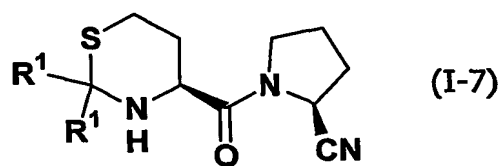
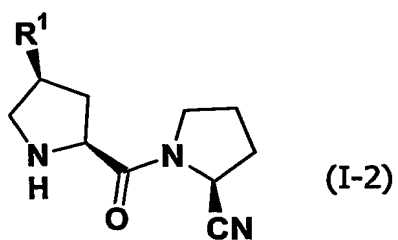
No.	
1	
2	
3	
4	

表 7



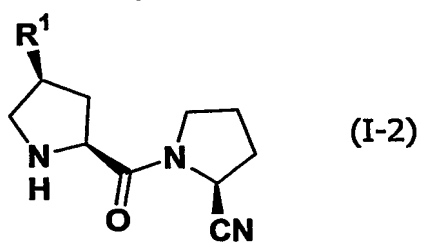
No.	
1	
2	
3	
4	
5	

表 8



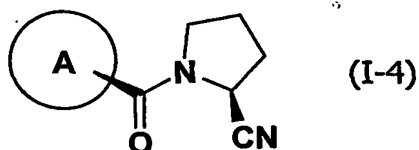
No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		6	
2		7	
3		8	
4			
5			

表 9



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

表 10



No.	A	No.	A
1		3	
2		4	

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。



例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルケニル基、アルキニル基およびアルキレン基、アルキリデン基、アルケニリデン基、アルキニリデン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、



5 環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体、+、-体）、クロマトグラ




フィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明において、

- 記号  は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の  
5 手前（ $\beta$ 面）に結合していることを表わし、  
記号  は、特に断わらない限り紙面の向こう側（ $\alpha$ 面）に結合していることを表わす。

- 記号  は紙面の手前または向こう側に結合している化合物の任意の割合の混合物であることを表わし、  
10  は紙面の手前（ $\beta$ 面）への結合または向こう側（ $\alpha$ 面）への結合の一方であるが、その絶対配置は未決定であることを表わす。

特に、二重結合を表わす  は、二重結合の幾何異性体のうち、E体とZ体の混合物であることを表わす。

#### [塩]

- 15 一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。本明細書中、塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、酸付加物塩等、および一般式（I）中にアミノ酸残基を含む場合にはそれに対応する第4級アンモニウム塩が挙げられる。

- 塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ  
20 金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）  
25 ル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）

の塩が挙げられ、好ましくはアルカリ金属の塩である。

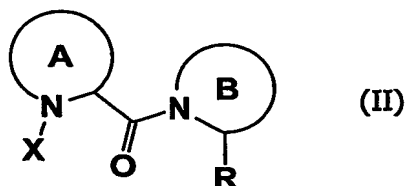
- 酸付加物塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式（I）で示される本発明化合物およびその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

- 10 溶媒和物は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物等が挙げられ、好ましくは水和物である。

[本発明化合物の製造方法]

[1] 一般式（I）で示される化合物は、一般式（II）



- 15 （式中、Xは窒素原子の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を窒素原子の保護基を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 窒素原子の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

窒素原子の保護基の各脱保護反応はよく知られており、例えば、

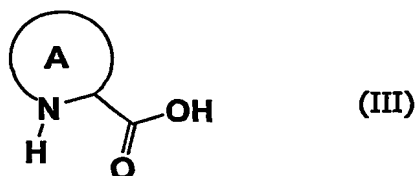
- 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- 2) 酸性条件下における脱保護反応、

- 3) 加水素分解による脱保護反応等が挙げられる。
- 1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、
- 5 アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、有機アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン等）または四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムフルオリド等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。
- 10 2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。
- 15 3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢
- 20 酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

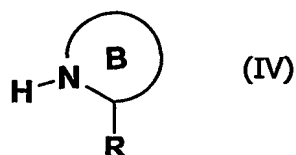
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分ける

25 ことにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

[2] 一般式(I)で示される化合物は、一般式(III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (IV)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付すことによっても製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 10 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロラ
- 15 イド等）と  $-20^{\circ}\text{C}$  ～ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライ
- 20 ドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応

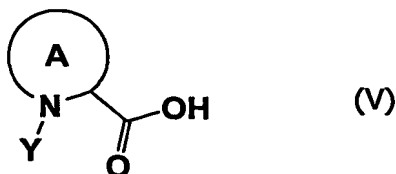
させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハ  
5 ライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、  
または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～4  
0℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロ  
ロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～4  
10 0℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒  
（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエー  
テル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエ  
チルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下また  
15 は非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、  
1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（E  
DC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1  
-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物  
（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロ  
20 キシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で  
反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

一般式(II)で示される化合物は、一般式(IV)で示される化合物と一般式  
25 (V)

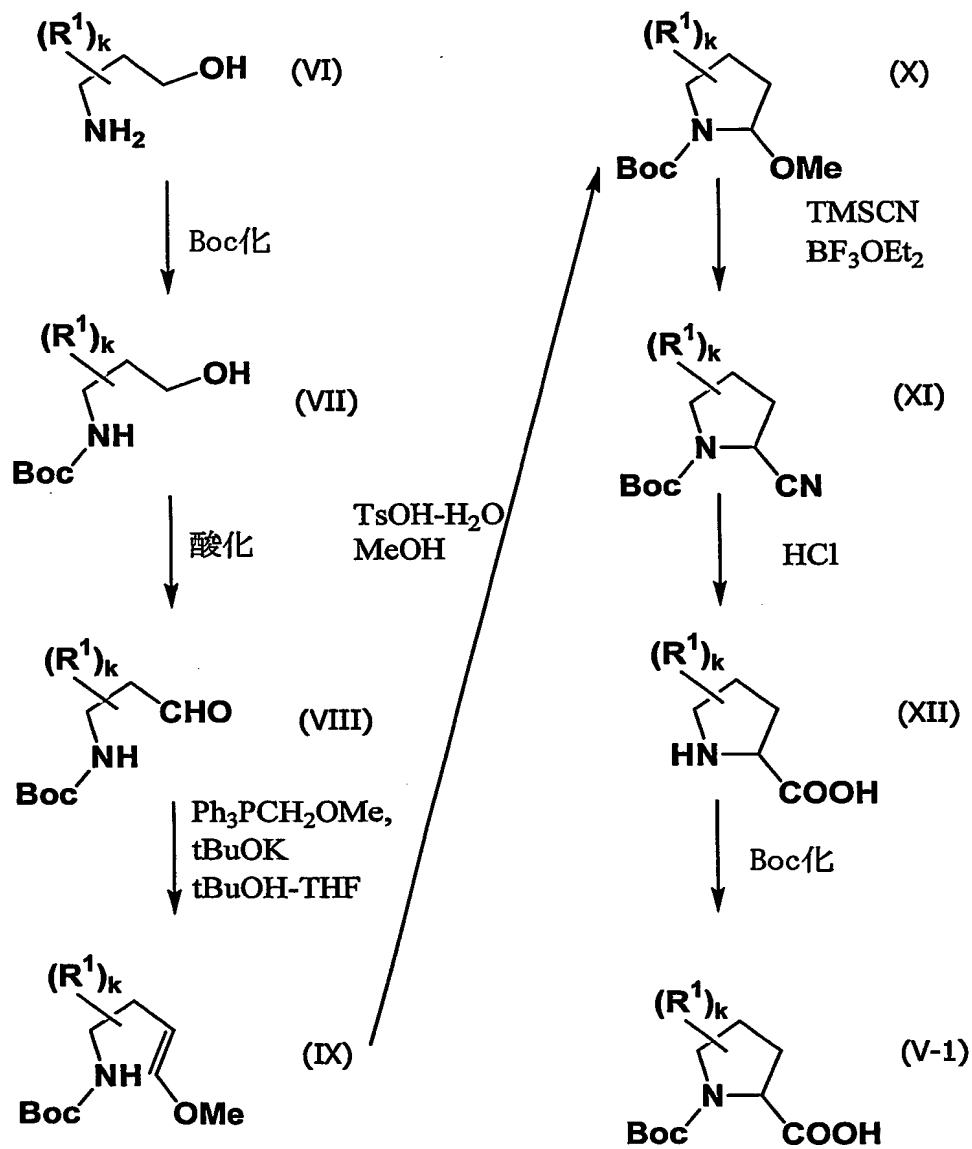


で示される化合物を上記のアミド化反応に付すことによって製造することができる。

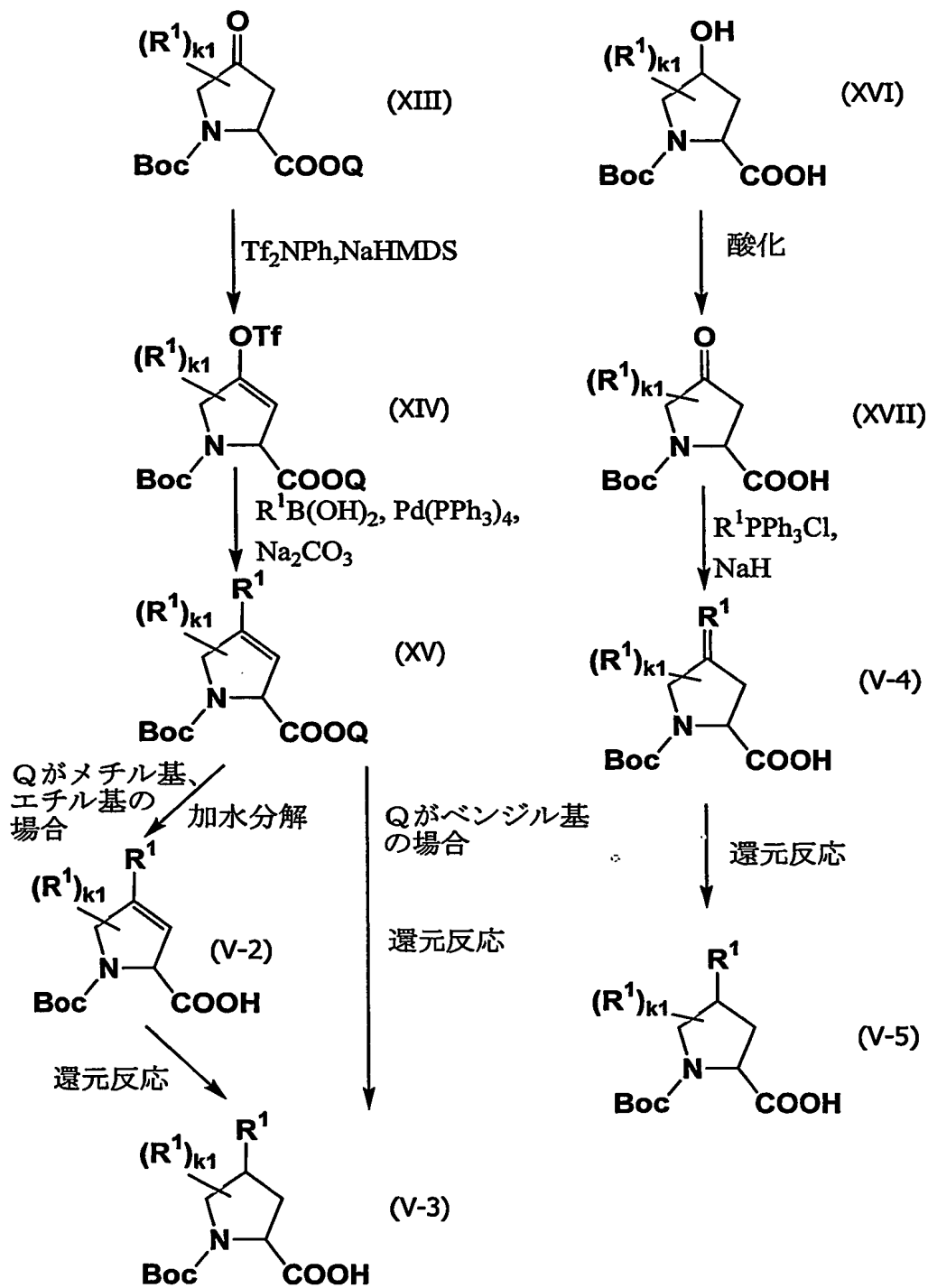
一般式 (V) で示される化合物、すなわち一般式 (V-1)、(V-2)、  
 5 (V-3)、(V-4)、(V-5)、(V-6)、(V-7) および (V-8) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 ~ 4 に示す方法に従って製造することができる。

以下の反応工程式中、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$  はそれぞれ  $R^5$  と同じ意味を表わし、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$ 、 $R^{6f}$  はそれぞれ  $R^6$  と同じ意味  
 10 を表わし (ただし、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$ 、 $R^{6f}$  のうち少なくとも一つは水素原子を表わす。)、 $R^{1A}$  は  $R^1$  のうち置換基を有してもよい C 1 ~ 8 アルキルを表わし、Boc は *t*-ブトキシカルボニル基を表わし、Me はメチル基を表わし、*t*Bu は *t*-ブチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、Ts は *p*-トルエンスルホン基を表わし、Tf はトリフルオロメタ  
 15 ンスルホン基を表わし、NaHMDs はヘキサメチルジシラザンナトリウムを表わす。

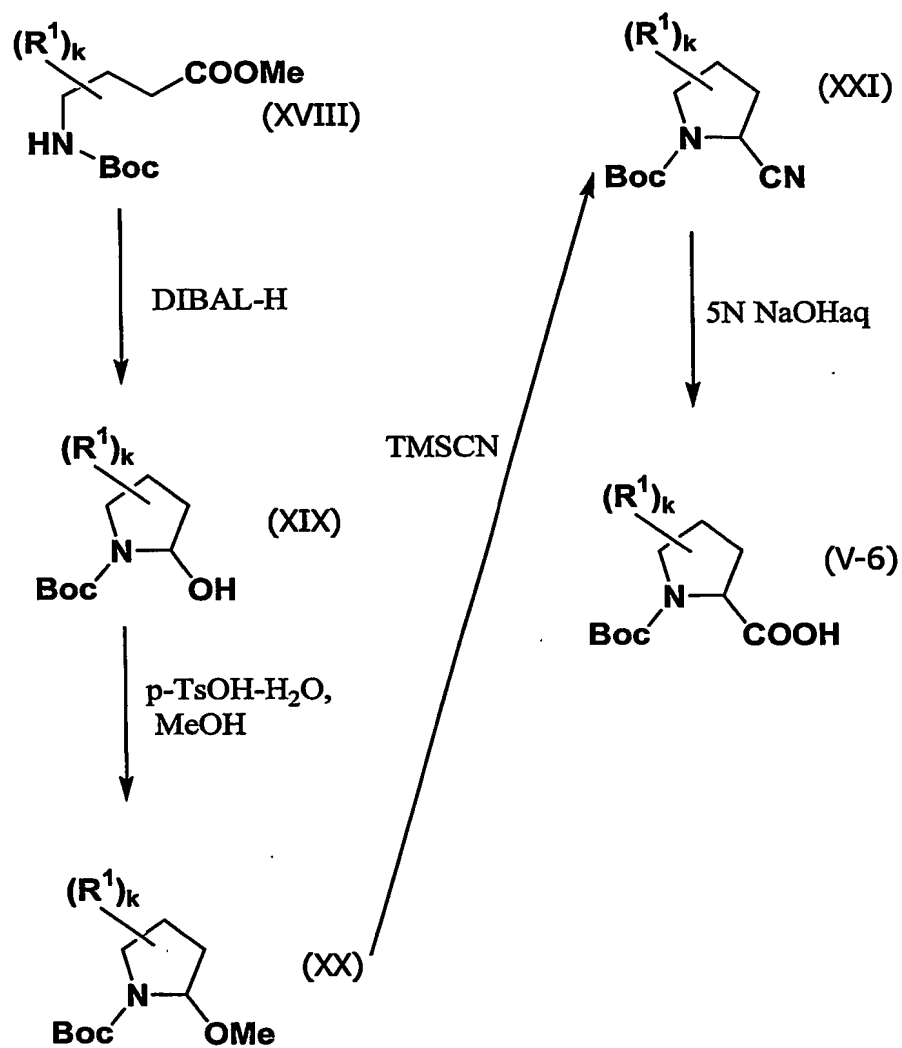
なお、反応工程式 (2) において、 $k_1$  は、他に  $R^1$  の基がある場合には 0 または 1 ~ 4 の整数を表わし、他に  $R^1$  の基がない場合には 0 または 1 ~ 5 の整数を表わす。

反応工程式 (1)

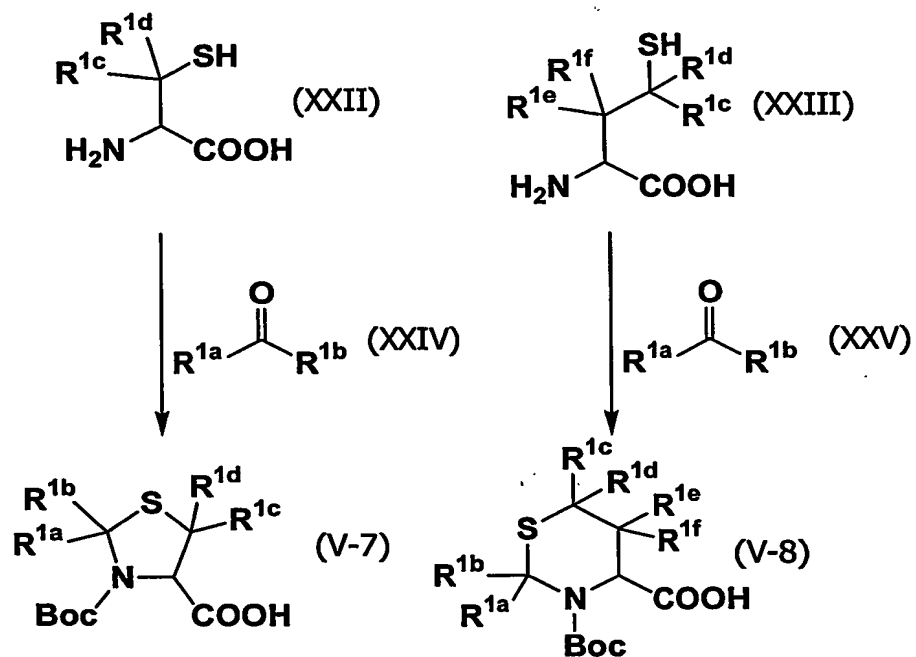
## 反応工程式 (2)



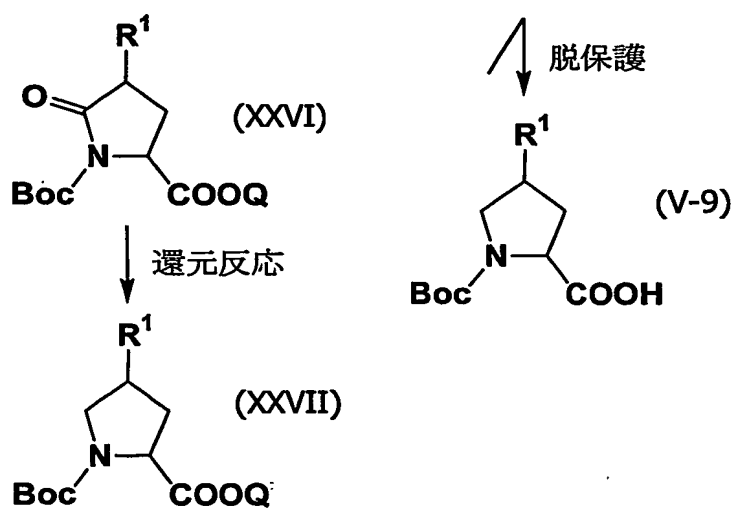


反応工程式 (3)

反応工程式 (4)



反応工程式 (5)

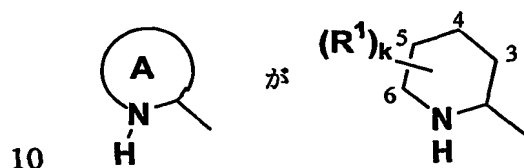


上記反応工程式（１）～（５）中に記載された出発物質および試薬は、公知であるか、または公知化合物を用いて公知の方法に従って製造することができる。

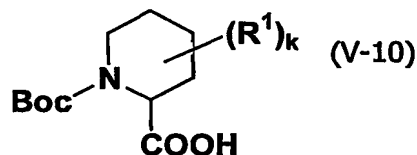
例えば、一般式（XXVI）で示される化合物は、Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5887-5890 または J.Org.Chem, 1995, 60, 2925-2930 に記載された方法によって製造することができる。

その他、上記の反応工程式（１）～（５）、以下に示す実施例に記載された方法、またはそれと同様の方法によっても製造することができる。

例えば、一般式（I）中、

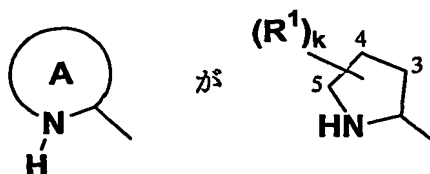


である化合物の中間体である一般式（V-10）

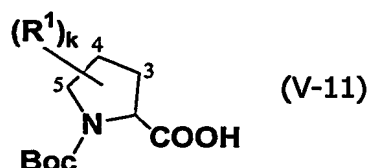


で示される化合物は、上記の反応工程式（３）で示される方法と同様にして製造することができる。

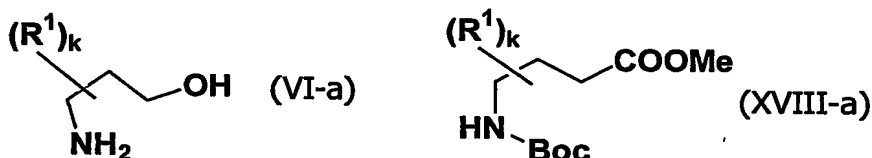
15 また、一般式（I）中、



である化合物の中間体である化合物（V-11）



は、上記の一般式 (VI) または (XVIII) で示される化合物の代わりに相当する化合物、すなわち一般式 (VI-a) または (XVIII-a)



- 5    で示される化合物を用いて反応工程式 (1) または (3) と同様にして製造することができる。

本発明化合物は、上記の方法で製造した化合物を必要に応じて、アミノ基、水酸基、メルカプト基および／またはカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 10    カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、  
t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等  
が挙げられる。

- 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。
- 15
- 20

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブ

トキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (A l l o c) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (B p o c) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (B n) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (B O M) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (S E M) 基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (M O M) 基、2-テトラヒドロピラニル (T H P) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (A c) 基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、  
10 上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- 15 (1) アルカリ加水分解、  
(2) 酸性条件下における脱保護反応、  
(3) 加水素分解による脱保護反応、  
(4) シリル基の脱保護反応、  
(5) 金属を用いた脱保護反応、  
20 (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属  
25 の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を

用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、

ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

各反応工程式中の反応はすべて公知の方法に従って行なうことができる。また、本発明中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。例えば、一般式(IV)で示される化合物は公知であり、一般式(III)で示される化合物は公知の化合物から公知の方法に従って製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は、通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [毒性]

一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であることが確認された。

## 産業上の利用可能性

### [医薬品への適用]

- 一般式(I)で示される化合物またはその塩は、DPP-IVを阻害することで、
- 5 2型糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、皮膚病および良性の前立腺肥大等の予防および／または治療薬として有用である。

- 一般式(I)で示される化合物またはそれらの塩は、
- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- 10 および／または
- 3) その化合物の副作用を軽減するために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与
- 15 する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I)で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- 20 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式(I)で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 一般式(I)で示される化合物の作用の補完および／または増強、そして糖尿病合併症治療の効果増強のための他の薬剤としては、例えば、スルフォ
- 25 ニル尿素系血糖低下剤、ビグアナイド系製剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン感受性増強剤、インスリン製剤、



PPARアゴニスト、 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬、アルドース還元酵素阻害剤等と併用することが考えられる。

- スルホニルウレア剤としては、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。

ビグアナイド系製剤としては、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。

- 10 速効型インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。

インスリン感受性増強剤としては、ONO-5816、YM-440、JTT-501、NN-2344等が挙げられる。

- 15 PPARアゴニストとしては、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン等が挙げられる。

$\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬としては、AJ9677、L750355、CP331648等が挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、エパルレスタット、フィダレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

- 20 一般式 (I) で示される化合物またはその塩は、脂質低下作用の補完および／または増強を目的として、例えば、MT P (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、スクアレンシンセターゼ阻害剤、フィブラート系製剤 (フィブリン酸誘導体)、ACAT (アシルCoA : コレステロール  $O$ -アシルトランスフェラーゼ) 阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、回腸 $Na^+$  /胆汁酸共輸送体 (ileal  $Na^+$ /bile acid transporter ; IBAT) 阻害剤、LDL受容
- 25

体活性化剤・発現増強剤、リパーゼ阻害剤、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、その他の抗高コレステロール血症治療剤などと併用することができる。

M T P 阻害剤としては、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713、R-103757 等が挙げられる。

- 5     HMG-C o A還元酵素阻害剤としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。

A C A T阻害剤としては、F-12511、F-1394、CI-1011、メリナミド等が挙げられる。

- 10    スクアレンシンセターゼ阻害剤としては、TAK-475 等が挙げられる。

フィブラート系製剤としては、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、シンフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート等が挙げられる。

A C A T阻害剤としては、CI-1011、FCE27677、RP73163 等が挙げられる。

- 15    コレステロール吸収阻害剤としては、SCH48461 等が挙げられる。

胆汁酸吸収阻害剤としては、コレスチラミン、コレセベラム等が挙げられる。

L D L受容体活性化剤・発現増強剤としては、MD-700、LY295427 等が挙げられる。

- 20    リパーゼ阻害剤としては、オーリスタット等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、

- 25    現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化

合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲  
5 で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な  
10 場合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与されるが、治療に際して最も効果的な投与経路を選択することが望ましい。

15 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

20 もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、  
25 内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は  
5 そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常  
10 法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

15 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤  
20 等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリ  
25 ール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助

剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアロゾル剤、点眼剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または 2 種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよ

い。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タ

ルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
- 5   ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 10   リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 15   噴霧剤、吸入剤、スプレー剤および点鼻剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

- 20   点鼻剤を投与する際には通常一般に薬剤を含有した溶液および粉末で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- 25   これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼

剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。



非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

5 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および参考例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 10 NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。またDMSOはジメチルスルホキシドを表わし、DMFはN, N-ジメチルホルムアミドを表わし、THFはテトラヒドロフランを表わす。

なお、以下の化合物の命名は、ACD Labs 6.0 Nameで行なった。

- 15 参考例1：(2S)-1-[(2S, 4S)-N-(t-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

- (2S, 4S)-t-ブチルカルボニル-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸 (524mg)、ベンゾトリアゾリルメタンスルホナート (42  
20 6mg) および2-シアノピロリジン・塩酸塩 (264mg) のDMF (3ml) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (0.56ml) を滴下し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (440mg)  
25 を得た。

参考例 2 : (2 R S, 4 R) - 2 - フェニルチアゾリジン - 4 - カルボン酸  
L - システイン (1.21 g) の水 (10 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (1.06  
g) のメタノール (12 ml) 溶液を加え、混合物を 1 時間攪拌した。析出  
物をろ取し、メタノール - 水 (1 : 1) で洗浄後乾燥し、標題化合物 (1.80  
5 g) を得た。

参考例 3 : (2 R S, 4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 2 - フェニル  
チアゾリジン - 4 - カルボン酸  
参考例 2 で製造した化合物 (1.79 g) のエタノール (9 ml) 、1 M 水酸化  
10 ナトリウム水溶液 (9 ml) にジ - t - ブチルジカルボナート (1.87 g) を加  
え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に 1 N 塩酸  
(9.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮した。残渣  
をジイソプロピルエーテルで洗浄後乾燥し、標題化合物 (2.40 g) を得た。

15 参考例 4 : (2 E, 4 R) - 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 -  
フェニル - 2 - プテン酸メチル  
(2 - (N - t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルエタノール)  
(14.1 g) およびデスーマーティン試薬 (1, 1, 1 - トリアセトキシ) - 1,  
1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズヨードオキソール - 3 (1 H) - オン (25.3  
20 g) のジクロロメタン (200 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物  
に (メトキシカルボニルメチレン) トリフェニルホスホランを加え、さら  
に 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にトルエンを加えたあとろ過  
し、ろ液を濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (14.7 g) を得た。

25 参考例 5 : (4 R) - 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニ  
ルブタン酸メチル

参考例 4 で製造した化合物 (14.7 g) のエタノール (250 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (1.5 g) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をろ過後、ろ液を濃縮し、標題化合物 (11.05 g) を得た。

5

参考例 6 : (2RS, 5R) - 2-ヒドロキシ-5-フェニルピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチル

参考例 5 で製造した化合物 (5.19 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、-70℃で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01Nトルエン溶液; 17.5 ml) をゆっくり加え、混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で溶液をろ過し、ろ液をトルエンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮し、標題化合物を得た。

10

参考例 7 : (2RS, 5R) - 2-メトキシ-5-フェニルピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチル

15

参考例 6 で製造した化合物のメタノール (80 ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (168 mg) を加え、混合物を 40 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.56 g) を得た。

20

参考例 8 : (2RS, 5R) - 2-シアノ-5-フェニルピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチル

参考例 7 で製造した化合物 (2.56 g) およびトリメチルシリルシアニド (1.83 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、-78℃で三フッ化ホウ素エーテル錯体 (2.62 g) を滴下し、混合物を 15 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温に昇温した。水層を酢酸エチルで

25

抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.42 g) を得た。

5 参考例 9 : (2 R S, 5 R) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 5 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸

参考例 8 で製造した化合物 (1.59 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、混合物を 75℃ で 3 時間、室温で一晩、さらに 75℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、標題化合物 (2.42 g) を得た。

10

参考例 10 : (3 R) - 1 - チア - 4 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 3 - カルボン酸メチル

15 L - システイン・メチルエステル・塩酸塩 (3.00 g) のエタノール (20 ml) 溶液にシクロペンタノン (1.70 ml) を加え、混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.01 g) を得た。

20 参考例 11 : (3 R) - 1 - チア - 4 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 3 - カルボン酸

参考例 10 で製造した化合物 (2.01 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、0℃ で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 (15 ml) を加えた後濃縮し、標題化合物 (2.74 g) を得た。

25

参考例 12 : (2 - アミノメチルーインダン - 2 - イル) メタノール

水素化アルミニウムリチウム (1.71 g) のジエチルエーテル (50 ml) 懸濁液に 2-シアノインダン-2-カルボン酸エチル (6.02 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、混合物を 3 時間還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (1.7 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 ml) および水 (5.1 ml) を滴下し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物 (4.45 g) を得た。

参考例 13 : 2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルインダン-2-イルメタノール

10 参考例 12 で製造した化合物 (4.45 g) の 1, 4-ジオキサン (40 ml) 懸濁液に tert-ブチルジカルボナート (5.49 g) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を tert-ブチルメチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (3.63 g) を得た。

15

参考例 14 : 2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルインダン-2-イルカルバルデヒド

参考例 13 で製造した化合物 (4.60 g) の DMSO (80 ml) 溶液にトリエチルアミン (14 ml) を加えたあと三酸化硫黄ピリジン錯体 (7.93 g) を 20 少しずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (4.21 g) を得た。

参考例 15 : [2-(2-メトキシビニル)インダン-2-イル]メチルカルバミン酸-tert-ブチル (E/Z 混合物)

25

塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム (26.2 g) の THF (7

5 m l) 懸濁液に 0℃ でカリウム-*t*-ブトキシド (8.57 g) の *t*-ブタノール (95 m l) 溶液を滴下し、混合物を 1 時間攪拌した。さらに参考例 14 で製造した化合物 (4.20 g) の THF (10 m l) 溶液を滴下し、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (50 m l) を加え、酢酸エチル (20 m l) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (3.87 g) を得た。

参考例 16 : (2' RS) - 2' - メトキシスピロ [インダン-2, 4' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸-*t*-ブチル

10 参考例 15 で製造した化合物 (3.87 g) のメタノール (16 m l) および水 (2 m l) 溶液に、*p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (300 m g) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 m l) を加え、濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (2.84 g) を得た。

参考例 17 : (2' RS) - 2' - シアノスピロ [インダン-2, 4' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸-*t*-ブチル

20 参考例 16 で製造した化合物 (3.47 g) のジクロロメタン (30 m l) 溶液に -78℃ でシアノトリメチルシラン (3.4 m l) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (3.2 m l) を順次滴下し、混合物を -78℃ で 90 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 m l) を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (2.97 g) を得た。

25

参考例 18 : (2' RS) - スピロ [インダン-2, 4' - ピロリジン] -

## 2'-カルボン酸・塩酸塩

参考例 17 で製造した化合物 (2.96 g) の濃塩酸 (25 ml) 懸濁液を 15 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣にエタノールを加え、濃縮した。残渣にさらにエタノールを加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、標題化合物 (2.80 g) を得た。

## 参考例 19 : (2' RS) - 1' - (t-ブトキシカルボニル) - スピロ [インダン-2, 4'-ピロリジン] - 2'-カルボン酸

参考例 18 で製造した化合物 (2.80 g) を 1, 4-ジオキサン (20 ml) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (2.18 g) の 1, 4-ジオキサン (5 ml) 溶液を加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に 5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え pH 2 とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。残渣を tert-ブチルメチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (2.75 g) を得た。

15

## 参考例 20 : (2 S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4-オキソピロリジン-2-カルボン酸

N-tert-ブトキシカルボニルヒドロキシプロリン (22.3 g) を用いて参考例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物 (11.9 g) を得た。

20

## 参考例 21 : (2 S, 4 E) - 4-ベンジリデン-N-(t-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸

水素化ナトリウム (1.15 g) の DMSO (30 ml) 懸濁液にベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド (11.7 g) の DMSO (30 ml) 溶液を加え、混合物を 70 °C で攪拌した。溶液が均一になったところで室温まで冷やし、参考例 20 で製造した化合物 (2.29 g) の DMSO (10 ml) 溶液を滴下し、

25

- 混合物を 70℃で 3 時間、室温で終夜それぞれ攪拌した。反応混合物を炭酸水素カリウム (2 g) の氷水溶液に滴下し、ジエチルエーテルにて洗浄後、水層を 1 N 塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残渣を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を 1 N 塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、ジシクロヘキシルアミンを加えた。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥した。得られた固体に 1 N 塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物 (1.20 g) を得た。

10

参考例 22 : (2 S, 4 R S) - 4 - ベンジル - 1 - (t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

参考例 21 で製造した化合物を用いて、参考例 5 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

15

参考例 23 : (2 S) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H' - ピロールカルボン酸メチル

- アルゴン雰囲気下、ナトリウムヘキサメチルジシラザン (27.3 g) の THF (150 ml) 溶液に -78℃で (2 S) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボキシメチル (Synthesis, 1986, 81) (30.2 g) の THF (50 ml) 溶液を滴下した。混合物を -78℃で 30 分間攪拌した。混合物に N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (48.7 g) の THF (120 ml) 溶液を滴下し、混合物を同温度で 4 時間攪拌した。
- 25 反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温に昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し



た。残渣をカラム精製し、標題化合物 (12.0 g) を得た。

参考例 24 : (2 S) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - トリ  
フルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H' - ピロール - 2 - カ  
5 ルボン酸メチル

参考例 23 で製造した化合物 (1.00 g) のジオキサン (27 ml) 溶液に、  
4 - トリフルオロメチルベンゼンボロン酸 (392 mg)、2 M 炭酸カリウ  
ム溶液 (3 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム  
(0) (77 mg) を加え、混合物を 30 分間還流した。反応混合物に水を  
10 加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾  
燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (1.00 g) を得た。

参考例 25 : (2 S, 4 R) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (4  
- トリフルオロメチルフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル

15 参考例 24 で製造した化合物 (1.00 g) を用いて参考例 5 で示される方法と  
同様に操作して、標題化合物 (684 mg) を得た。

参考例 26 : (2 S, 4 R) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - (4  
- トリフルオロメチルフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

20 参考例 25 で製造した化合物 (684 mg) を用いて、参考例 11 で示さ  
れる方法と同様に操作して、標題化合物 (552 mg) を得た。

参考例 27 : (4 R) - 3 - [ (4 R) - 3 - (t - ブトキシカルボニル)  
- 2 - フェニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニル] チアゾリジン - 4 - カ  
25 ルボン酸アミド

アルゴン雰囲気下、(2 R S, 4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 2

ーフェニルチアゾリジンー4ーカルボン酸 (1.55 g) のDMF (10 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (607 mg)、チアゾリジンー4ーカルボアミド・塩酸塩 (Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol.6, No.22, 2745-2748, 1996; 843 mg)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (919 mg) および1ーエチルー3ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (1.15 g) を順次加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (1.62 g) を得た。

10

参考例28: (4R)ー3ー[(2RS, 4R)ー3ー(tーブトキシカルボニル)ー2ーフェニルチアゾリジンー4ーイルカルボニル]チアゾリジンー4ーカルボニトリル

アルゴン雰囲気下、参考例27で製造した化合物 (1058 mg)、イミダゾール (340 mg) のピリジン (10 ml) 溶液にー40℃でオキシ塩化リン (0.93 ml) をゆっくり滴下し、混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷中に注ぎ、2 N塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (729 mg) を得た。

20

参考例29: (2S, 4S)ー4ーアリルー1ー(tーブトキシカルボニル)ーピロリジンー2ーカルボン酸メチル

(2S, 4S)ー4ーアリルー1ー(tーブトキシカルボニル)ー5ーオキソーピロリジンー2ーカルボン酸メチル (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5887-5890) (2.88 g) のTHF (55 ml) 溶液にー78℃で水素化トリエチルホウ素リチウム (1 M THF溶液; 12.2 ml) を滴下し、混合物を40

- 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、0℃に昇温した。混合物に35%過酸化水素水（2 ml）を滴下し、0℃で20分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレンで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣を塩化メチレンに再度溶解し、-78℃でトリエチルシラン（1.7 ml）および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（1.5 ml）を滴下し、混合物を30分間攪拌した。混合物にトリエチルシラン（1.7 ml）および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（1.5 ml）を滴下し、150分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を加え、室温でジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物（2.45 g）を得た。

参考例30：(2RS)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ベンジロキシカルボニル-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-2-カルボン酸メチル

- 参考例23で製造した化合物（6.54 g）、ベンジルアルコール（2.7 ml）、トリエチルアミン（5 ml）、トリフェニルホスフィン（548 mg）および酢酸パラジウム（234 mg）のDMF（30 ml）溶液を一酸化炭素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を1*N*塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物（3.22 g）を得た。

参考例31：*cis*-(2RS, 4RS)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-ピロリジン-4-カルボン酸

- 参考例30で製造した化合物（3.21 g）をメタノール（30 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（50%含水；850 mg）を加え、水素ガス雰囲気

下、混合物を90分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(2.55 g)を得た。本化合物は相対配置が*c i s*のラセミ体混合物である。

- 5 参考例32: *c i s*-(2*R S*, 4*R S*)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(5-メチル-オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル

参考例31で製造した化合物(819 mg)およびトリエチルアミン(0.46 ml)の混合物に0℃でクロロギ酸エチル(0.32 ml)を滴下し、混合物を3  
10 0分間攪拌した。さらにアセトヒドラジド(244 mg)を加え、0℃で2時間、室温で15時間それぞれ攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をTHF(30 ml)に溶解し、0℃でピリジン(0.51 ml)および塩化チオニル(0.23 ml)を加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を  
15 ろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をトルエン(30 ml)に溶解し、2時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラム精製して、標題化合物(398 mg)を得た。

- 参考例33: *c i s*-(2*R S*, 4*R S*)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ジアゾアセチルピロリジン-2-カルボン酸メチル  
20

参考例31で製造した化合物(1.64 g)およびトリエチルアミン(0.92 ml)の混合物に-10℃でクロロギ酸イソブチル(0.86 ml)を滴下し、混合物を-10℃で90分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液をジアゾメタンのエーテル溶液に0℃で加え、混合物を同温度で2時間攪拌した。反応混合物を濃  
25 縮し、残渣をカラム精製し、標題化合物(1.10 g)を得た。

参考例 34 : *cis* - (2*R*, 4*R*) - 1 - ( *t* - ブトキシカルボニル )  
- 4 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) ピロリジン - 2 - カ  
ルボン酸メチル

参考例 33 で製造した化合物 (1.08 g) の THF (20 ml) 溶液に 0℃ で  
5 4*N* 塩化水素 - ジオキサン 溶液 (1 ml) を加え、混合物を同温度で 2 時間  
攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (20 ml) を加え、飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をエタ  
ノール (7 ml) に溶解し、チオアセトアミド (263 mg) を加え、混合  
物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナ  
10 トリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄  
し、乾燥後濃縮した。残渣をカラム精製し、標題化合物 (870 mg) を得  
た。

参考例 35 : *t* - ブチル (2*S*, 4*R*) - 2 - { [ (2*S*) - 2 - シアノ  
15 ピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } - 4 - [ 2 - (メトキシカルボニル)  
フェニル ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート

参考例 23 で製造した化合物 (メチルエステル) の代わりにそのベンジル  
エステルを用いて、参考例 24 → 参考例 5 → 参考例 1 で示される方法と同様  
に操作して、標題化合物を得た。

20

参考例 36 : 2 - ( (3*R*, 5*S*) - 1 - ( *t* - ブトキシカルボニル ) - 5  
- { [ (2*S*) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } ピロリジ  
ン - 3 - イル ) 安息香酸

参考例 35 で製造した化合物 (540 mg) のジメチルホルムアミド (9  
25 0 ml) 溶液にヨウ化リチウム (3.0 g) を加え、混合物を 15 時間還流した。  
反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで洗浄し、水層を中和し、酢酸エチルで

抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製し、標題化合物（198mg）を得た。

参考例37：t-ブチル (2S, 4R) - 4 - (2 - t-ブトキシ - 2 -  
5 オキシエチル) - 2 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カ  
ルボニル} ピロリジン - 1 - カルボキシレート

t-ブチル N-t-ブトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニルピロ  
リジン - 3 - イルアセタートを用いて、参考例11→参考例1で示される方  
法と同様に操作して、標題化合物を得た。

10

参考例38：[4 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2 - シアノピロ  
リジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) フェノキシ] ブタ  
ン酸 ベンジルエステル

(a) 実施例19(28)で製造した化合物を用いて参考例3で示される方  
15 法と同様に操作(Boc化)して、N-Boc体を得た。

(b) (a)で得られた化合物(300mg)をベンゼン(8ml)に溶解  
し、4-ヒドロキシブタン酸(182mg)、N, N, N', N' - テトラ  
メチルアゾジカルボキサミド(402mg)およびトリブチルホスフィン(0.58  
ml)を加え、60℃で15時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を酢  
20 酸エチルで希釈し、水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、  
乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／  
酢酸エチル）で精製し、標題化合物(310mg)を得た。

参考例39：1-t-ブチル 2-メチル (2S, 4R) - 4 - (2-ヒ  
25 ドロキシエチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

[(3R, 5S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 5 - (メトキシカ

ルボニル) ピロリジン-3-イル] 酢酸 (J. Org. Chem. 1989, 54, 109-115) (575 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (0.42 ml) およびクロロギ酸エチル (0.23 ml) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解した。この溶液を 0℃ に冷却した水素化ホウ素ナトリウム (378 mg) の水 (5 ml) 溶液に滴下し、0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物 (540 mg) を得た。

- 10 参考例 40 : 1-*t*-ブチル 2-メチル (2*S*, 4*R*)-4-[2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イルオキシ) エチル] ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

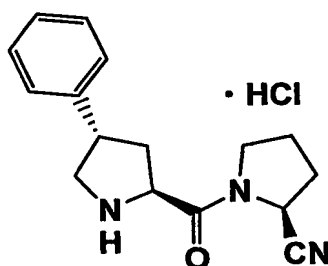
参考例 39 で製造した化合物 (540 mg) のジクロロメタン (4 ml) に 3, 4-ジヒドロ-2*H*-ピラン (0.27 ml) およびピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (50 mg) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物 (710 mg) を得た。

- 20 参考例 41 : *t*-ブチル (2*S*, 4*R*)-2-{ [(2*S*)-2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} -4-(2-ヒドロキシエチル) ピロリジン-1-カルボキシレート

参考例 40 で製造した化合物を用いて参考例 11 (NaOH) → 参考例 1 (アミド化) で示される方法と同様に操作した。得られた化合物 (548 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (25 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（307mg）を得た。

- 5 実施例1：(2S)-1-[(2S, 4S)-4-フェニルピロリジン-2-イル]カルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩



- 参考例1で製造した化合物（421mg）の酢酸エチル（4ml）溶液に  
4N塩化水素-酢酸エチル溶液（2ml）を加え、混合物を室温で6時間攪  
10 拌した。析出物を遠心分離し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄し、本発明化合物  
（205mg）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.43（塩化メチレン：メタノール＝9：1）；

NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 2.16 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.43 (m, 1H),  
3.62 (m, 4H), 4.75 (s, 1H), 4.84 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 8.93 (s, 1H),

- 15 10.76 (s, 1H)。

実施例1（1）～実施例1（4）

実施例1で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

- 20 実施例1（1）：(2S)-1-[(2S)-2, 3-ジヒドロ-1H-イン  
ドール-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

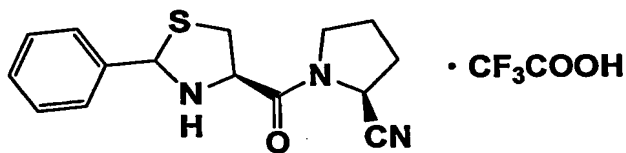


実施例 1 (2) : (2S) - 1 - [ (2S) - ピペリジーン - 2 - イルカルボ  
ニル ] ピロリジーン - 2 - カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

5 実施例 1 (3) : (2S) - 1 - [ (3S) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒド  
ロー 1H -  $\beta$  - カルボリン - 3 - イルカルボニル ] ピロリジーン - 2 - カルボ  
ニトリル・塩酸塩

10 実施例 1 (4) : (2S) - 1 - [ (6S) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒド  
ロー 3H - イミダゾ [4, 5-c] ピリジン - 6 - イルカルボニル ] ピロリ  
ジーン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾリ  
ジーン - 4 - イル ] カルボニル } ピロリジーン - 2 - カルボニトリル・トリフル  
オロ酢酸塩



参考例 3 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法  
と同様に操作して、本発明化合物を得た（実施例 1 で用いた塩化水素 - 酢酸  
エチルの代わりにトリフルオロ酢酸を用いた。）。

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.66-7.30 (m, 5H), 5.88 (s, 0.2H), 5.69 (s, 0.8H), 4.70 (m, 1H),  
4.49 and 4.42 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 10.8, 7.8Hz, 0.8H),  
3.44 (dd, J = 10.8, 6.9Hz, 0.2H), 3.28 (dd, J = 10.8, 6.9Hz, 0.8H), 3.20 (dd, J = 10.8,  
7.8Hz, 0.2H), 2.40-2.10 (m, 4H)。

## 実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (46)

相当する化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 2 で示される方法と同様に操作して（場合によりトリフルオロ酢酸の代わりに塩化水素-酢酸エチル溶液、塩化水素-ジオキサン溶液を用いてもよい。）、本発明化合物  
5 を得た。

実施例 2 (1) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - イソブチル - 1, 3 -  
チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・  
トリフルオロ酢酸塩

10

実施例 2 (2) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2 - フェニルエチル) -  
1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ  
ニトリル

15 実施例 2 (3) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - ピリジン - 3 - イル -  
1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニ  
トリル・トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 2 (4) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - イソプロピル - 1, 3 -  
チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・  
トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 2 (5) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - シクロヘキシル - 1,  
3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリ  
ル・トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 (6) : (2 S) - 1 - { [ (4 R) - 2 - (1 - エチルプロピル)  
- 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ  
ニトリル・トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 2 (7) : (2 S) - 1 - { [ (4 R) - 2 - ブチル - 1, 3 - チア  
ゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・トリ  
フルオロ酢酸塩

- 10 実施例 2 (8) : (2 S) - 1 - { [ (4 R) - 2 - ベンジル - 1, 3 - チ  
アゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・ト  
リフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 2 (9) : (2 S) - 1 - { [ (4 R) - 2 - エチル - 1, 3 - チア  
ゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・トリ  
フルオロ酢酸塩

- 20 実施例 2 (10) : (2 S) - 1 - { [ (4 R) - 2 - (1 - アダマンチル)  
- 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ  
ニトリル

- 25 実施例 2 (11) : (2 S) - 1 - { [ (4 R) - 2 - ピリジン - 2 - イル  
- 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ  
ニトリル・二塩酸塩

- 30 実施例 2 (12) : (2 S) - 1 - { [ (4 R) - 2 - ピリジン - 4 - イル  
- 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボ

## ニトリル・二塩酸塩

実施例 2 (13) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

10 実施例 2 (14) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 2 (15) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 2 (16) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (フェノキシメチル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

25 実施例 2 (17) : (2S) - 1 - { [ (4R, 5R) - 5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (18) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル }  
25 ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (19) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 5-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 5 実施例 2 (20) : (2S) - 1 - ( { (4R) - 2 - [(フェニルチオ)メチル] - 1, 3-チアゾリジン-4-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 2 (21) : (2S) - 1 - ( { (4R) - 2 - [2-(フェニルチオ)エチル] - 1, 3-チアゾリジン-4-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 15 実施例 2 (22) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 20 実施例 2 (23) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 2 (24) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (3, 5-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 2 (25) : (2S) - 1 - { [(4R) - 2 - (2, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン

－ 2 － カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (26) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(4-フェノキシフ  
ェニル)－1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2  
5   －カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (27) : (2S)－1－{ [(4S)－2-フェニル-1, 3-  
チアジナン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩  
酸塩  
10

実施例 2 (28) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(2-メトキシフェ  
ニル)－1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
カルボニトリル・塩酸塩

15   実施例 2 (29) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(3-メトキシフェ  
ニル)－1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (30) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(4-メトキシフェ  
20   ニル)－1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (31) : (2S)－1－{ [(4R)－2－(3-フェノキシフ  
ェニル)－1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2  
25   －カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (32) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (2, 3, 4-トリ  
メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロ  
リジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 5 実施例 2 (33) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (2, 4, 5-トリ  
メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロ  
リジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 2 (34) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (2-エトキシフェ  
ニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
カルボニトリル・塩酸塩

- 15 実施例 2 (35) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (3-エトキシフェ  
ニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
カルボニトリル・塩酸塩

- 20 実施例 2 (36) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (4-エトキシフェ  
ニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
カルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (37) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (3, 4, 5-トリ  
メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロ  
リジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 2 (38) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (4-プロポキシフ  
ェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} ピロリジン-2

ーカルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (39) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (3-シアノフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カ

5 ルボニトリル・塩酸塩

実施例 2 (40) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (4-シアノフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

10

実施例 2 (41) : (2S) - 1 - { [ (4R) - 2 - (4-ピリジン-2-イルフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

15 実施例 2 (42) : 3 - ( (4R) - 4 - { [ (2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-2-イル) 安息香酸・塩酸塩

20 実施例 2 (43) : 4 - ( (4R) - 4 - { [ (2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-2-イル) 安息香酸・塩酸塩

25 実施例 2 (44) : 3 - ( (4R) - 4 - { [ (2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-2-イル) - N, N-ジメチルベンズアミド・塩酸塩

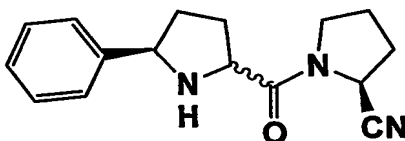


実施例 2 (45) : 4-((4R)-4-{[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド・塩酸塩

- 5 実施例 2 (46) : (2S)-1-[(4R)-スピロ[1,3-チアゾリジン-2,2'-トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン]-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 3 : (2S)-1-{[(5R)-5-フェニルピロリジン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

・ HCl



参考例 9 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

高極性体

- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.80-2.80 (m, 8H), 3.50-3.80 (m, 2H), 4.60-5.00 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.61 (m, 2H)。

低極性体

- TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.00-2.60 (m, 8H), 3.30-4.00 (m, 2H), 4.70-5.20 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)。

実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (5)

参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

5 実施例 3 (1) : (2S) - 1 - (1 - アザスピロ [4. 4] ノナ - 2 - イ  
ルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

実施例 3 (2) : (2S) - 1 - { [ (5S) - 5 - フェニルピロリジン -  
2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

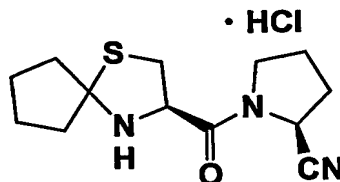
10 実施例 3 (3) : (2S) - 1 - { [ (2S) - 5 - ビニルピロリジン - 2  
- イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

実施例 3 (4) : (2S) - 1 - { [ (2S) - 5 - エチルピロリジン - 2  
- イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

15

実施例 3 (5) : (2S) - 1 - (1 - アザスピロ [4. 5] デカ - 2 - イ  
ルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 4 : (2S) - 1 - [ (3R) - 1 - チア - 4 - アザスピロ [4. 4]  
ノナ - 3 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩



参考例 11 で製造した化合物を用いて、参考例 1 で示される方法と同様に操作して（必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換して）、本発明化合

物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (トルエン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.81 (dd, J = 8.1, 4.8Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 9.0, 8.1Hz, 1H),  
3.81 (ddd, J = 9.6, 6.9, 6.9Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.4, 8.1Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.6,  
5 6.9, 6.9Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 9.0Hz, 1H), 2.45-1.95 (m, 8H), 1.87-1.55 (m, 4H)。

#### 実施例 4 (1) ~ 実施例 4 (14)

参考例 10 → 参考例 11 → 実施例 4 で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

10

実施例 4 (1) : (2S) - 1 - [ (7R) - 5 - チア - 8 - アザスピロ [3.4] オクタ - 7 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 4 (2) : (2S) - 1 - { [ (3R) - 8 - (フェニルスルホニル) - 1 - チア - 4, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 3 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

20 実施例 4 (3) : (2S) - 1 - { [ (3R) - 8 - フェニル - 1 - チア - 4, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 3 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

25 実施例 4 (4) : (2S) - 1 - { [ (3R) - 8 - ベンゾイル - 1 - チア - 4, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 3 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

実施例 4 (5) : (2 S) - 1 - [ (4' R) - スピロ [フルオレン-9, 2' - [1, 3] チアゾリジン] - 4' - イルカルボニル] ピロリジン-2 - カルボニトリル・塩酸塩

- 5 実施例 4 (6) : (2 S) - 1 - { [ (3 R) - 8 - アセチル-1 - チア-4, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル

- 10 実施例 4 (7) : (2 S) - 1 - { [ (3 R) - 8 - (メチルスルホニル) - 1 - チア-4, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル

- 15 実施例 4 (8) : (2 S) - 1 - [ (1 1 R) - 1, 4 - ジオキサ-9 - チア-1 2 - アザジスピロ [4. 2. 4. 2] テトラデカ-1 1 - イルカルボニル] ピロリジン-2 - カルボニトリル

- 20 実施例 4 (9) : (2 S) - 1 - { [ (3 R) - 8 - フェニル-1 - チア-4 - アザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル・塩酸塩

25 実施例 4 (10) : (2 S) - 1 - { [ (3 R) - 8, 8 - ジメチル-1 - チア-4 - アザスピロ [4. 5] デカ-3 - イル] カルボニル} ピロリジン-2 - カルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 4 (11) : (2 S) - 1 - [ (3 R) - 1 - チア-4 - アザスピロ [4. 5] デカ-3 - イルカルボニル] ピロリジン-2 - カルボニトリル・

トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 (12) : t-ブチル (3R)-3-{[(2S)-2-シアノ  
ピロリジン-1-イル]カルボニル}-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.

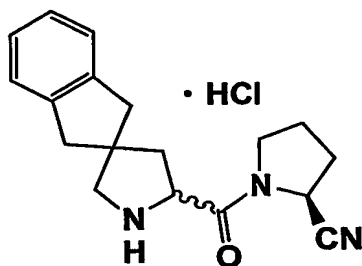
5 5] デカン-8-カルボキシレート

実施例 4 (13) : (2S)-1-{[(4R)-2,2-ジフェニル-1,  
3-チアゾリジン-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-カルボニトリ  
ル・塩酸塩

10

実施例 4 (14) : (2S)-1-{[(4R)-2,2-ジメチル-1,  
3-チアゾリジン-4-イル]カルボニル}ピロリジン-2-カルボニトリ  
ル・塩酸塩

15 実施例 5 : (2S)-1-(1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-  
ピロリジン]-5'-イルカルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・  
塩酸塩



参考例 17 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方  
20 法と同様に操作して、それぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる  
分割を行なって、本発明化合物を得た。

高極性体

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

5 低極性体

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

10

実施例 5 (1) : (2S) - 1 - (2-アザスピロ [4. 4] ノナ-3-イルカルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

参考例 12 → 参考例 13 → 参考例 14 → 参考例 15 → 参考例 16 → 参考例 17 → 参考例 18 → 参考例 19 → 実施例 5 で示される方法と同様に操作して、

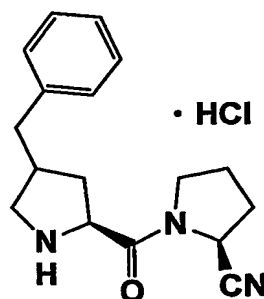
15 本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32, 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.50-2.50 (m, 14H), 3.30-4.30 (m, 4H), 4.70-5.43 (m, 2H)。

実施例 6 : (2S) - 1 - { [(2S) - 4-ベンジルピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

20

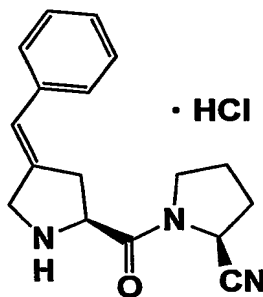


参考例 22 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.60 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.53 (m, 4H),  
5 4.59 (m, 2H), 7.27 (m, 5H)。

実施例 7 : (2S) - 1 - { [ (2S, 4E) - 4 - ベンジリデンピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

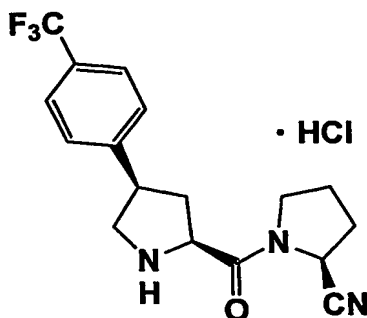


10 参考例 21 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.15 (m, 4H), 2.78 (dd, J=17.31, 7.97Hz, 1H), 3.44 (m, 1H),  
3.65 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.74 (t, J=8.24Hz, 1H), 4.84 (dd, J=7.83, 4.81Hz, 1H),  
15 6.61 (s, 1H), 7.34 (m, 5H)。

実施例 8 : (2S) - 1 - ( { (2S, 4R) - 4 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } カルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩



参考例 26 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.30 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.63 (dd, J=10.16, 7.14Hz, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.94Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.52Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.52Hz, 2H), 9.61 (m, 2H)。

実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (17)

- 10 参考例 23 → 参考例 24 → 参考例 25 → 参考例 26 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

実施例 8 (1) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

15

実施例 8 (2) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

- 20 実施例 8 (3) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - (2 - フリル) ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩



## 酸塩

- 実施例 8 (4) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩
- 5
- 実施例 8 (5) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - (4 - メチルフェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩
- 10
- 実施例 8 (6) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - ピリジン - 4 - イルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・二塩酸塩
- 15
- 実施例 8 (7) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - ピリジン - 3 - イルピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・二塩酸塩
- 20
- 実施例 8 (8) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - (3 - メチルフェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩
- 25
- 実施例 8 (9) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - (2 - メチルフェニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

実施例 8 (10) : (2S) - 1 - { [(2S, 4S) - 4 - (1-ベンゾ  
フラン-2-イル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
カルボニトリル・塩酸塩

- 5 実施例 8 (11) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-イソプ  
ロピルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ  
ルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 8 (12) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3-フリル)  
ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩  
酸塩

- 15 実施例 8 (13) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-シアノ  
フェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニ  
トリル・塩酸塩

実施例 8 (14) : 3 - { [(2S, 4R) - 4 - フェニルピロリジン-2-  
イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン・塩酸塩

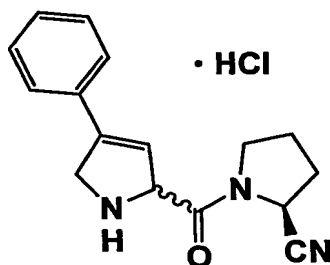
- 20 実施例 8 (15) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2, 6-ジ  
メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ  
ルボニトリル・塩酸塩

- 25 実施例 8 (16) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (1-ナフチ  
ル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・  
塩酸塩

実施例 8 (17) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (2-ナフチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

5

実施例 9 : (2S) - 1 - [ (4-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル) カルボニル ] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

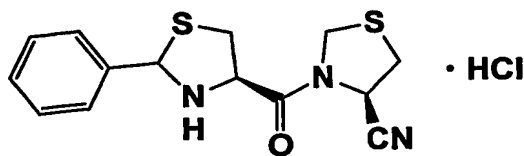


参考例 23 で製造した化合物を用いて、参考例 24 → 参考例 26 → 実施例 10 8 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.44, 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.19 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 10.13 (m, 1H)。

15 実施例 10 : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2-フェニル-1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩



参考例 28 で製造した化合物を用いて、実施例 1 で示される方法と同様に

操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.63-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.84-5.58 (m, 1H),  
5.34-5.24 (m, 1H), 4.92-4.44 (m, 3H), 4.04 (bs, 2H), 3.62-3.14 (m, 4H)。

5

実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (13)

参考例 27 → 参考例 28 → 実施例 10 で示される方法と同様に操作して、  
以下の本発明化合物を得た。

10 実施例 10 (1) : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2 - (2-フェニルエチル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 10 (2) : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2 - イソブチル-1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 10 (3) : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2 - (2-メチルフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

25 実施例 10 (4) : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2 - (2-クロロフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 10 (5) : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2 - (3-メチルフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル } - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

ル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

5 実施例 10 (6) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (4-メチルフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

10 実施例 10 (7) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (3-クロロフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 10 (8) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 10 (9) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (2-メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

25 実施例 10 (10) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (3-メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

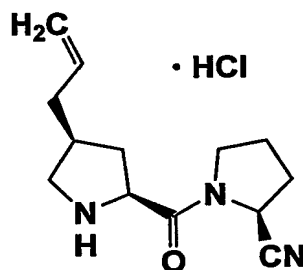
30 実施例 10 (11) : (4R) - 3 - { [(4R) - 2 - (4-メトキシフェニル) - 1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} - 1, 3-チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 10 (12) : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2 - ベンジル - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル ] カルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

5

実施例 10 (13) : (4R) - 3 - { [ (4R) - 2 - (3 - フェニルプロピル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イル ] カルボニル } - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

- 10 実施例 11 : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - アリルピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩



参考例 29 で製造した化合物を用いて、参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.44 (m, 1H), 1.90-2.50 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 2.87 (t, J=10.03Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 4.45 (t, J=8.52Hz, 1H), 4.82 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)。

- 20 実施例 11 (1) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - プロピルピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

参考例 29 で製造した化合物を用いて、参考例 5 → 実施例 11 で示される

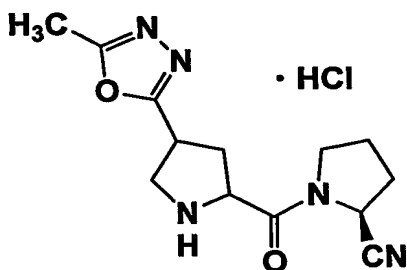
方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.86 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H), 1.90-2.30 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.83, 4.81 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.38

5 (s, 1H)。

実施例 12 : (2S) - 1 - { [ 4 - ( 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジ  
アゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2  
- カルボニトリル・塩酸塩



10

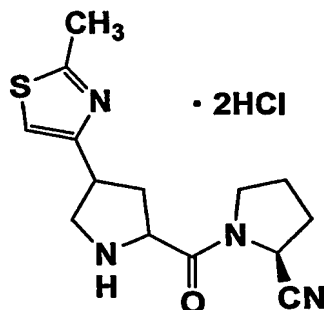
参考例 32 で製造した化合物を用いて、参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1  
で示される方法と同様に操作して、本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.13 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.86

15 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 4.77 (dd, J = 6.59, 4.12 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。

実施例 13 : (2S) - 1 - { [ 4 - ( 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール -  
4 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニ  
トリル・二塩酸塩

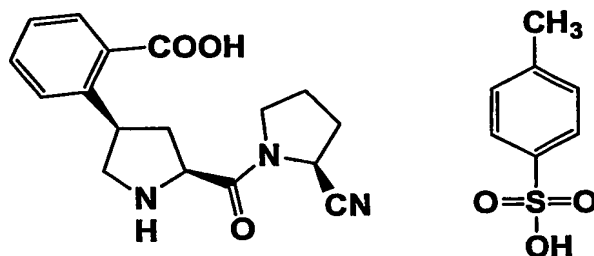


参考例 3 4 で製造した化合物を用いて、参考例 1 1 → 参考例 1 → 実施例 1  
で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸エチル = 1 7 : 2 : 1) ;

5 N M R (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.03 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.62 and 2.63 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.39 and 7.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.64 and 10.82 (s, 1H)。

実施例 1 4 : 2 - ( ( 3 R , 5 S ) - 5 - { [ ( 2 S ) - 2 - シアノピロリ  
10 ジン - 1 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル ) 安息香酸 ・ 4 - メチ  
ルベンゼンスルホン酸塩



参考例 3 6 で製造した化合物 ( 1 9 8 m g ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2.4 m  
1 ) 溶液に p - トルエンスルホン酸 ( 99.6 m g ) を加え、8 0 ° C で 1 0 時間攪  
15 拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合  
物 ( 1 6 1 m g ) を得た。

T L C : R f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 8 0 : 2 0 : 3 :



3) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.99 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.89 (m, 1H),  
3.23 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.86 (dd, J=8.06, 5.13 Hz,  
1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H),  
5 7.80 (d, J=7.32 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.16 (s, 1H)。

#### 実施例 1 4 (1) ~ 実施例 1 4 (3)

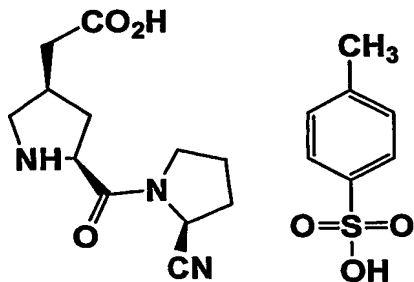
実施例 1 4 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

10 実施例 1 4 (1) : 5 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シアノ  
ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロ  
キシ安息香酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 1 4 (2) : 3 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シアノ  
ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) 安息香酸・4  
- メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 1 4 (3) : 4 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シアノ  
ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) 安息香酸・4  
- メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 1 5 : ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シアノピロリジン  
- 1 - イル] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) 酢酸・4 - メチルベンゼ  
ンスルホン酸塩

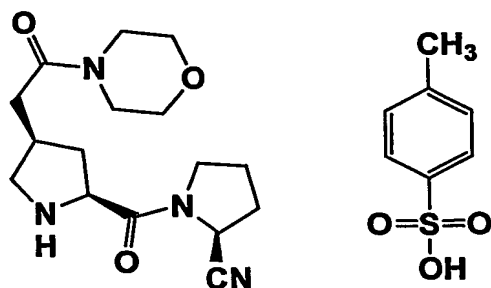


参考例 37 で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 5 : 1 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.45 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.87 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。

- 実施例 16 : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (2-モルホリン-  
10 4-イル-2-オキシエチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



- 実施例 15 で製造した化合物を用いて参考例 3 (Boc化) →モルホリン  
を用いて参考例 1 (アミド化) →実施例 14 で示される方法と同様に操作し  
15 て、標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.46 (m, 1H), 2.08 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.65

(m, 2 H), 2.90 (m, 1H), 3.45 (m, 11H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.67 (m, 1H), 9.32 (m, 1H)。

実施例 16 (1) ～実施例 16 (10)

- 5 実施例 16 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た（ただし、実施例 16 (1) は参考例 31 で製造した化合物を原料として用いた。）。

実施例 16 (1) : 5 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} - N - フェニルピロリジン - 3 - カルボキシアミド・塩酸塩

10

実施例 16 (2) : 2 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

- 15 実施例 16 (3) : 2 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) - N - (メチルスルホニル) アセトアミド・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

- 20 実施例 16 (4) : 2 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

- 25 実施例 16 (5) : 2 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) - N, N - ビス(2 - メトキシエチル) アセトアミド・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 16 (6) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノ  
ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N-(4-  
ヒドロキシブチル)アセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

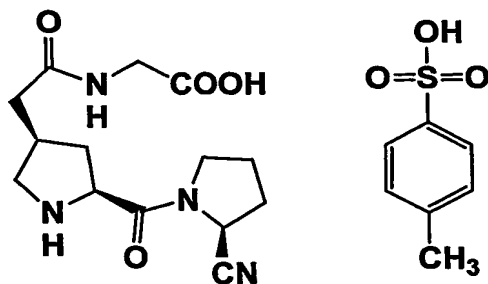
- 5 実施例 16 (7) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[2-(4-  
ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]ピロリジン-2-  
イル}カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼン  
スルホン酸塩

- 10 実施例 16 (8) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノ  
ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N, N-ジ  
メチルアセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 実施例 16 (9) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノ  
15 ピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N-(フェ  
ニルスルホニル)アセトアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 実施例 16 (10) : 2-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア  
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-N-[(1  
20 r, 5R, 7S)-3-ヒドロキシ-1-アダマンチル]アセトアミド・4  
-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 実施例 17 : {[(3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノピロリ  
ジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)アセチル]アミノ}  
25 酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



実施例 15 で製造した化合物を用いて、参考例 3 → 参考例 1（グリシン・ベンジルエステルを用いた。） → 接触還元（酢酸エチル中、水酸化パラジウムを用いて参考例 5 と同様の方法で行なった。） → 実施例 14 で示される方法と同様に操作することによって、標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.19（酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1）；

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.44 (m, 1H), 2.13 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.73 (d, J=5.95 Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.28 (t, J=5.95 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

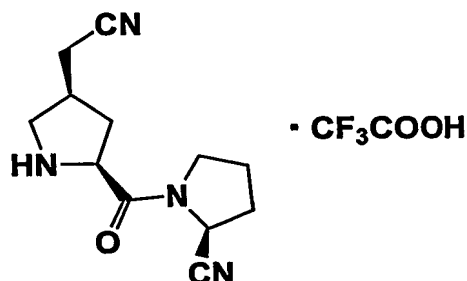
実施例 17 (1) ~ 実施例 17 (2)

実施例 17 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

15 実施例 17 (1) : [ [ ( (3R, 5S) - 5 - { [ (2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル ) アセチル ] (メチル) アミノ ] 酢酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 17 (2) : 3 - { [ ( (3R, 5S) - 5 - { [ (2S) - 2 - シアノピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル ) アセチル ] アミノ } プロパン酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 18 : (2S) - 1 - [ (4R) - 4 - (シアノメチル) - L - プロ  
リル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩



実施例 16 (2) で製造した化合物を参考例 3 で示される方法と同様に操  
5 作して Boc 化した。得られた化合物 (250 mg) を THF (2 ml) に  
溶解し、0℃でピリジン (0.18 ml) およびトリフルオロ酢酸無水物 (0.12 ml)  
1) を加え、混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸  
エチルで抽出し、0.1N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮  
した。残渣をエーテル - 酢酸エチル (5 / 1) で洗浄し、標題化合物の Boc  
10 c 体 (156 mg) を得た。

得られた化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標  
題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.56 (m, 1 H) 2.03 (m, 2 H) 2.20 (m, 3 H) 2.64 (m, 3 H)  
15 2.99 (m, 1 H) 3.57 (m, 3 H) 4.50 (m, 1 H) 4.84 (dd, J=7.81, 4.88 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1  
H) 9.46 (s, 1 H)。

実施例 18 (1) : (2S) - 1 - [ (4R) - 4 - (4 - シアノ - 2, 6  
- ジメチルフェニル) - L - プロリル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・  
20 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

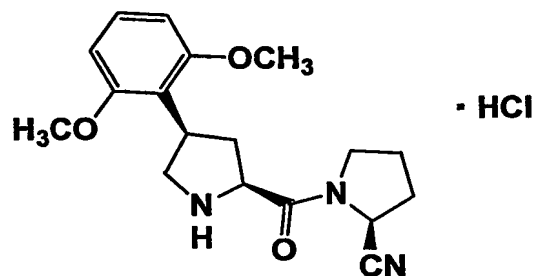
実施例 18 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

## 実施例 19 (1) ~ 実施例 19 (64)

参考例 24 → 参考例 5 → 参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。なお、必要に応じて保護基の脱保護反応を介した。

5

実施例 19 (1) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.01 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.13 (m, 1H), 4.61 (t, J=8.65 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.38 Hz, 1H)。

15 実施例 19 (2) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - メシチルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 19 (3) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3-メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボ  
20 ニトリル・塩酸塩

実施例 19 (4) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-メトキシ

シフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボ  
ニトリル・塩酸塩

実施例 19 (5) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - ビフェニル-  
5 3-イルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニト  
リル・塩酸塩

実施例 19 (6) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (2, 5-ジ  
メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-  
10 カルボニトリル・塩酸塩

実施例 19 (7) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - ビフェニル-  
4-イルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニト  
リル・塩酸塩

15

実施例 19 (8) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (3, 4-ジ  
メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ  
ルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 19 (9) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (2, 5-ジ  
メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カ  
ルボニトリル・塩酸塩

実施例 19 (10) : (2 S) - 1 - { [(2 S, 4 R) - 4 - (2, 4-  
25 ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2  
-カルボニトリル・塩酸塩



実施例 19 (11) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (3, 4-ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

5

実施例 19 (12) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4-ビフェニル-2-イルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

10 実施例 19 (13) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (2-イソプロピルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 19 (14) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 19 (15) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4-フェネチルピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸

25 実施例 19 (16) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸

25

実施例 19 (17) : N - [ 2 - ( (3R, 5S) - 5 - { [ (2S) - 2

ーシアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェ  
ニル] メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸

5 実施例 19 (18) : 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア  
ノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル)-N, N-  
ジメチルベンズアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸

10 実施例 19 (19) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-ヒド  
ロキシ-2, 6-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル}  
ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 19 (20) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(4-メト  
キシ-2, 6-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピ  
ロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 19 (21) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[4-(ベ  
ンジルオキシ)-2, 6-ジメチルフェニル] ピロリジン-2-イル} カル  
ボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸  
塩

25 実施例 19 (22) : 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア  
ノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル)-3, 5-  
ジメチルフェニル メタンスルホナート・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

30 実施例 19 (23) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[2-(ベ  
ンジルオキシ) フェニル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン

ー 2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (24) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (2-ヒドロキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (25) : (2S) - 1 - ( { (2S, 4R) - 4 - [2-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル) フェニル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (26) : 4 - ( (3R, 5S) - 5 - { [ (2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) -N, 3, 5-トリメチルベンズアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (27) : 4 - ( (3R, 5S) - 5 - { [ (2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) -N, N, 3, 5-テトラメチルベンズアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (28) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4-ヒドロキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (29) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (30) : 4-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シア  
ノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)-3, 5-  
ジメチルベンズアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

5

実施例 19 (31) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2, 6-  
ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-2  
-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 19 (32) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-フル  
オロ-6-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル}ピロリ  
ジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 19 (33) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[4-(ヒ  
ドロキシメチル)-2, 6-ジメチルフェニル]ピロリジン-2-イル}カル  
ボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン  
酸塩

20 実施例 19 (34) : (2S)-1-({(2S, 4R)-4-[4-(メ  
トキシメチル)-2, 6-ジメチルフェニル]ピロリジン-2-イル}カル  
ボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸  
塩

25 実施例 19 (35) : (2S)-1-{[(2S, 4R)-4-(2-メト  
キシ-4, 6-ジメチルフェニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル}ピ  
ロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (36) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4-ヒドロキシ-2, 3, 6-トリメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

5

実施例 19 (37) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (2-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10

実施例 19 (38) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 19 (39) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 19 (40) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (41) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4-ヒドロキシ-2-メトキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (42) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (2-エチル-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

5

実施例 19 (43) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 19 (44) : (2S) - 1 - ( { (2S, 4R) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2, 6-ジメチルフェニル] ピロリジン-2-イル } カルボニル ) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 19 (45) : (2S) - 1 - ( { (2S, 4R) - 4 - [4 - (2-メトキシエトキシ) - 2, 6-ジメチルフェニル] ピロリジン-2-イル } カルボニル ) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 19 (46) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4-ヒドロキシ-2, 6-ジメトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (47) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

塩

実施例 19 (48) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-エチル-4-ヒドロキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボ  
5 ニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (49) : N- [4 - ((3R, 5S) - 5 - { [(2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェ  
ニル] メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10

実施例 19 (50) : (2S) - 1 - ( { (2S, 4R) - 4 - [4 - (テ  
トラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] ピロリジン-2-  
イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼン  
スルホン酸塩

15

実施例 19 (51) : (2S) - 1 - [ ( (2S, 4R) - 4 - { 4 - [3  
-ヒドロキシ-2- (ヒドロキシメチル) プロポキシ] フェニル} ピロリジ  
ン-2-イル) カルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチル  
ベンゼンスルホン酸塩

20

実施例 19 (52) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2, 6-  
ジエトキシ-4-ヒドロキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル}  
ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (53) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-エト  
キシ-4-ヒドロキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カル

ボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸  
塩

実施例 19 (54) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-ヒド  
5 ロキシ-4-イソプロポキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル]  
カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホ  
ン酸塩

実施例 19 (55) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-ヒド  
10 ロキシ-2-イソプロポキシ-6-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル]  
カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホ  
ン酸塩

実施例 19 (56) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (2-メト  
15 キシ-1-ナフチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2  
-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 19 (57) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (4-ヒド  
ロキシ-2-メチル-6-プロピルフェニル) ピロリジン-2-イル] カル  
20 ボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸  
塩

実施例 19 (58) : (2S) - 1 - { [(2S, 4R) - 4 - (3, 4-  
ジヒドロキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-  
25 2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



実施例 19 (59) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-2-メトキシ-6-メチルフェニル)°ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

5

実施例 19 (60) : (2S) - 1 - ( { (2S, 4R) - 4 - [4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-6-メチルフェニル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10

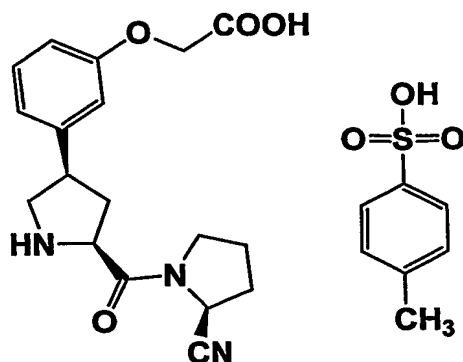
実施例 19 (61) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 19 (62) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 19 (63) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 19 (64) : (2S) - 1 - ( { (2S, 4R) - 4 - [3-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 20 : [3-((3R, 5S)-5-{[(2S)-2-シアノピロリジン-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)フェノキシ]酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



5

実施例 19 (29) で製造した化合物 (IA-255) を用いて参考例 3 で示される方法と同様に操作して、Boc 体を得た。その Boc 体 (230 mg) をメチルエチルケトン (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (414 mg) およびブromo酢酸ベンジル (0.29 ml) を加え、混合物を 1 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (308 mg) を得た。得られた化合物に、参考例 5 → 実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.81 (m, 1H), 2.14 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.85 (dd, J=7.96, 4.85 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.51, 2.29 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.96 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.95 (m, 1H), 9.52 (m, 1H)。

20

## 実施例 20 (1) ~ 実施例 20 (6)

実施例 20 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

5 実施例 20 (1) : [4 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シア  
ノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) フェノキシ]  
酢酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 20 (2) : 2 - [4 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 -  
シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) フェノ  
キシ] - 2 - メチルプロパン酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 20 (3) : [4 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シア  
ノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) - 3, 5 -  
ジメチルフェノキシ] 酢酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 20 (4) : 2, 2' - [ [4 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S)  
- 2 - シアノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル)  
- 1, 2 - フェニレン] ビス (オキシ) ] ジ酢酸・4 - メチルベンゼンスル  
ホン酸塩

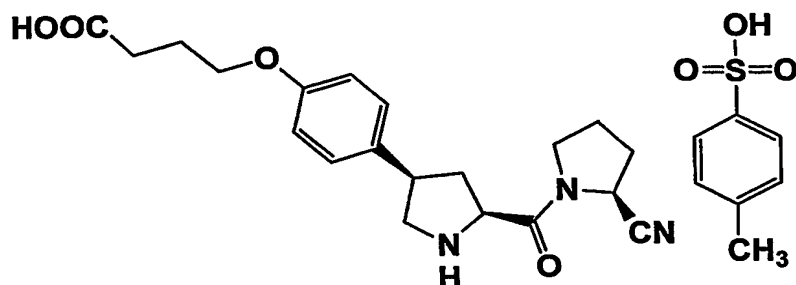
25 実施例 20 (5) : [4 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シア  
ノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) - 3 - メト  
キシ - 5 - メチルフェノキシ] 酢酸・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

30 実施例 20 (6) : [4 - ( (3 R, 5 S) - 5 - { [ (2 S) - 2 - シア  
ノピロリジン - 1 - イル] カルボニル} ピロリジン - 3 - イル) - 3, 5 -

ジメトキシフェノキシ] 酢酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 21 : 4-[4-( (3R, 5S) -5-{ [(2S) -2-シアノ  
ピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェノキシ]

5 ブタン酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



参考例 38 で製造した化合物を用いて、参考例 5 → 実施例 14 に示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 2.02 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (t, J=7.32 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.95 (t, J=6.50 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.85 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.91 (m, 1H), 9.49 (m, 1H)。

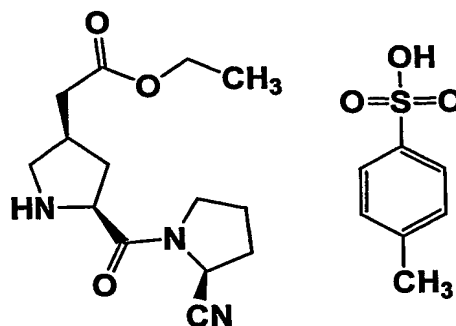
15 実施例 21 (1) : trans-4-[4-( (3R, 5S) -5-{ [(2S) -2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) フェノキシ] シクロヘキサンカルボン酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 21 に示される方法と同様にして、標題化合物を得た。

20

実施例 22 : エチル ( (3R, 5S) -5-{ [(2S) -2-シアノピ

ロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) アセタート・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



実施例 15 で製造した化合物を用いて、参考例 3 で示される方法と同様に  
5 操作した。得られた化合物 (200 mg) のエタノール (2 ml) 溶液に p-  
トルエンスルホン酸 1 水和物 (119 mg) を加え、混合物を 4 時間還流  
した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (18  
4 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム: メタノール = 5 : 1) ;

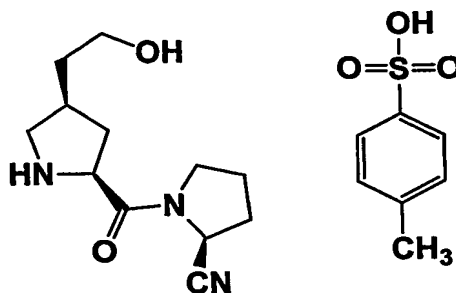
10 NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.18 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.17  
(m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.06  
(q, J=7.14 Hz, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.83 (dd, J=7.78, 4.85 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz,  
2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

15 実施例 22 (1) : エチル 4- [4- ((3R, 5S) -5- { [(2S)  
-2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル)  
フェノキシ] ブタノアート・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 22 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

20 実施例 23 : (2S) -1- [ (4R) -4- (2-ヒドロキシエチル) -  
L-プロリル] ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスル

ホン酸塩



参考例 4 1 で製造した化合物を用いて、実施例 1 4 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

- 5    T L C : R f   0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;  
      NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ   1.39 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.02 (m, 2H),  
      2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.57 (m, 2H),  
      4.00 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H),  
      7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

10

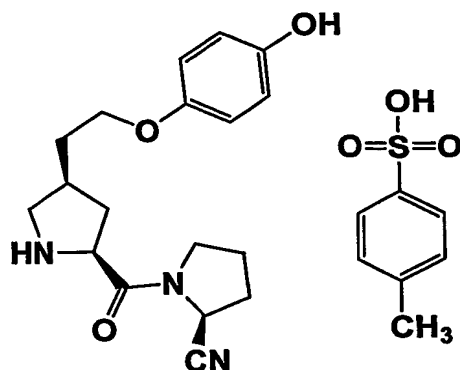
実施例 2 3 (1) : (2 S) - 1 - [ (4 S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - L - プロリル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

- 15    参考例 3 9 → 参考例 4 0 → 参考例 4 1 → 実施例 2 3 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

実施例 2 4 (1) ~ 実施例 2 4 (2)

- 20    参考例 4 1 で製造した化合物を用いて参考例 3 8 (b) (相当するアルコール体を用いた) → 参考例 5 → 実施例 1 4 に示される方法と同様に操作して、以下の化合物を得た。

実施例 24 (1) : (2S) - 1 - { (4R) - 4 - [ 2 - (4-ヒドロキシフェノキシ) エチル] - L-プロリル } ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

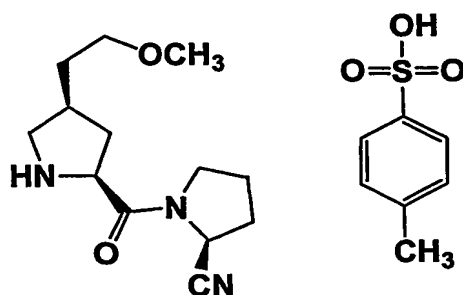


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 3 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.48 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.16 (m, 3H),  
 2.28 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.57 (m, 3H), 3.88 (m, 2H),  
 4.46 (m, 1H), 4.83 (dd, J=7.96, 4.85 Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 7.10 (dd,  
 J=8.06, 0.55 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

10

実施例 24 (2) : 4 - [ 2 - ( (3R, 5S) - 5 - { [ (2S) - 2-シアノピロリジン-1-イル ] カルボニル } ピロリジン-3-イル ) エトキシ ] 安息香酸・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

- 15 実施例 25 : (2S) - 1 - [ (4R) - 4 - (2-メトキシエチル) - L-プロリル ] ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



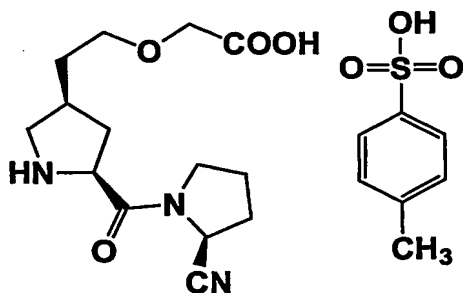
参考例 41 で製造した化合物 (150 mg) のアセトニトリル (2 ml) 溶液にヨウ化メチル (0.14 ml) および酸化銀 (I) (516 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。

- 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン) で精製し、メチルエーテル体 (126 mg) を得た。本化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

- NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.40 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 3H),  
 10 2.28 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.33 (m, 3H), 3.54 (m, 2H),  
 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.69 Hz, 2H), 7.46 (d,  
 J = 8.06 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

- 実施例 26 : [2 - ( (3R, 5S) - 5 - { [ (2S) - 2 - シアノピロ  
 15 リジン - 1 - イル ] カルボニル } ピロリジン - 3 - イル) エトキシ] 酢酸・  
 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩



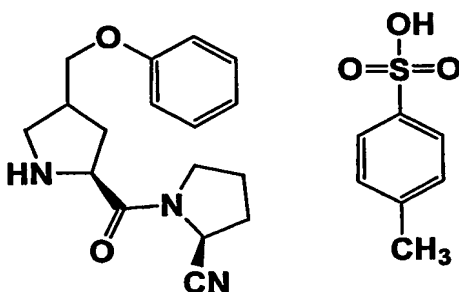


- 参考例 40 で製造した化合物 (460 mg) のジクロロメタン (3 ml) 溶液にプロモ酢酸 *t*-ブチル (0.57 ml)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (44 mg) および 40% 水酸化カリウム水溶液 (1 ml) を加え、混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、
- 5 有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、*t*-ブチルエステル (290 mg) を得た。本化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=3:1:1)

- 10 NMR (DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  1.42 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 2.10 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.50 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.87, 4.58 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

- 15 実施例 27: (2S)-1-[4-(フェノキシメチル)プロリル]ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩



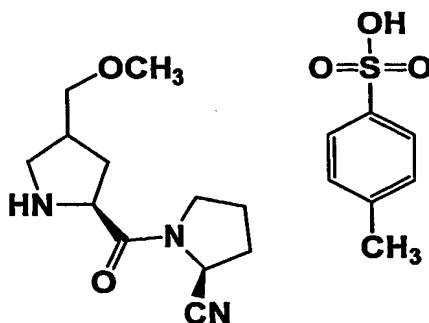
- 参考例 31 で製造した化合物を用いて、参考例 39→参考例 40→参考例 11→参考例 41→参考例 38 (b) (4-ヒドロキシブタン酸の代わりに
- 20 フェノールを用いた)→実施例 14 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60, 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.76 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.92 (s, 2H)。

5

実施例 28 : (2S) - 1 - [4 - (メトキシメチル) - L - プロリル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩



参考例 31 で製造した化合物を用いて参考例 39 → 参考例 40 → 参考例 1  
10 1 → 参考例 41 → 実施例 25 で示される方法と同様に操作して、標題化合物を得た。

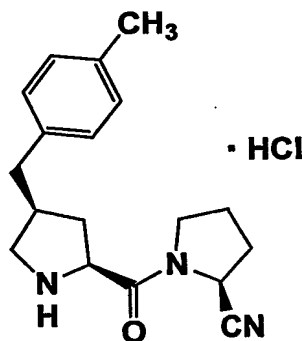
TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.63 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.13 (dd, J=11.44, 7.41 Hz, 1H), 3.29 (m, 3H), 3.38 (m, 3H), 3.57 (m,  
15 2H), 4.50 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.69 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.90 (s, 2H)。

実施例 29 (1) ~ 実施例 29 (19)

参考例 29 → 実施例 11 で示される方法と同様にして、以下の化合物を得  
20 た。

実施例 29 (1) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - (4-メチルベンジル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩



5 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.49 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J=7.83, 4.81 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 8.71 (m, 1H), 10.43 (m, 1H)。

10 実施例 29 (2) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - (4-クロロベンジル) ピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

15 実施例 29 (3) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - ブター-2-イン-1-イルピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

20 実施例 29 (4) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - プロパー-2-イン-1-イルピロリジン-2-イル] カルボニル } ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

実施例 29 (5) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 S) - 4 - ベンジルピロ  
リジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

5 実施例 29 (6) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - シクロヘキシ  
ルピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル・  
塩酸塩

10 実施例 29 (7) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 S) - 4 - (4 - シアノ  
ベンジル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニ  
トリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

15 実施例 29 (8) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 R) - 4 - (2 - アダマ  
ンチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニト  
リル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 29 (9) : (2 S) - 1 - { [ 4 - (2, 2 - ジメチルプロピル)  
ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4  
- メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 29 (10) : (2 S) - 1 - { [ 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソ  
ール - 5 - イルメチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2  
- カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 29 (11) : (2 S) - 1 - { [ 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソ  
ール - 4 - イルメチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2  
- カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 29 (12) : N- {4-クロロ-2- [ ( (3 S, 5 S) -5- { [ (2 S) -2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) メチル] フェニル} メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 29 (13) : N- {2- [ ( (3 S, 5 S) -5- { [ (2 S) -2-シアノピロリジン-1-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル) メチル] フェニル} メタンスルホンアミド・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 29 (14) : (2 S) -1- ( { (2 S, 4 S) -4- [ (2 E) -3-フェニルプロパー-2-エン-1-イル] ピロリジン-2-イル} カルボニル) ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸

15 実施例 29 (15) : (2 S) -1- { [ (2 S, 4 S) -4- (シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

20 実施例 29 (16) : (2 S) -1- { [ (2 S, 4 S) -4- (シクロペンター-1-エン-1-イルメチル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

25 実施例 29 (17) : (2 S) -1- { [ (2 S, 4 S) -4- (ペンタフルオロベンジル) ピロリジン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-カルボニトリル・4-メチルベンゼンスルホン酸塩

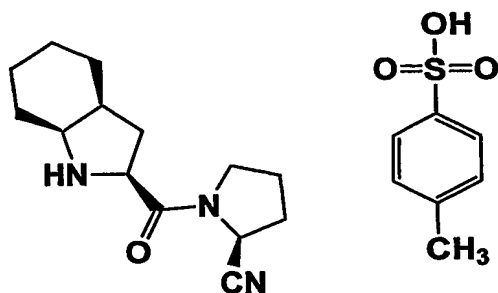
実施例 29 (18) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - (メシチル  
メチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロリジン - 2 - カルボニト  
リル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

- 5 実施例 29 (19) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - (2 - メチ  
ルプロパー 2 - エン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } ピロ  
リジン - 2 - カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

実施例 30 (1) ~ 実施例 30 (3)

- 10 参考例 1 → 実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の化合物を  
得た。

- 実施例 30 (1) : (2S) - 1 - [ (2S, 3a S, 7a S) - オクタヒ  
ドロ - 1 H - インドール - 2 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニ  
15 トリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.44 (m, 7H), 1.85 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.23 (m, 3H),  
2.28 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 4.47 (dd, J=7.69, 3.66 Hz, 1H), 4.81 (dd,  
20 J=7.69, 4.76 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.06 Hz, 2H), 8.09 (m, 1H),  
9.59 (m, 1H)。

実施例 30 (2) : (2S) - 1 - (オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロ  
ール - 2 - イルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4 - メチル  
ベンゼンスルホン酸塩

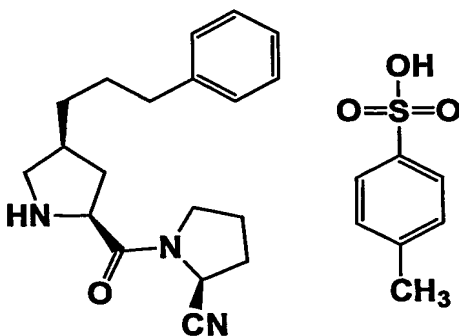
5

実施例 30 (3) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - (1 - ヒドロ  
キシ - 1 - メチルエチル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン  
- 2 - カルボニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

10 実施例 31 (1) ~ 実施例 31 (2)

参考例 29 → 実施例 11 (1) で示される方法と同様に操作して、以下の  
化合物を得た。

実施例 31 (1) : (2S) - 1 - { [ (2S, 4S) - 4 - (3 - フェニ  
15 ルプロピル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボ  
ニトリル・4 - メチルベンゼンスルホン酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.40 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.18 (m, 3H),  
20 2.28 (s, 3H), 2.56 (t, J=7.51 Hz, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.56  
(t, J=6.68 Hz, 2H), 4.42 (dd, J=9.79, 7.78 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1H),

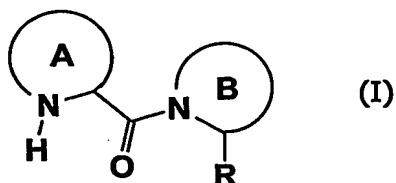
7.10 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.95 (s, 2H)。

実施例 3 1 (2) : (2 S) - 1 - { [ (2 S, 4 S) - 4 - イソブチルピ  
5 ロリジン - 2 - イル] カルボニル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル・4 -  
メチルベンゼンスルホン酸塩



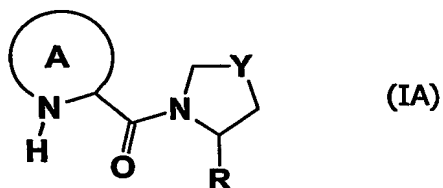
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



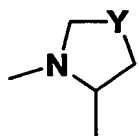
- 5 (式中、環Aは置換基を有してもよい含窒素複素環を表わし、環Bは置換基を有してもよい5員複素環を表わし、Rは水素原子またはシアノ基を表わす。)で示される化合物またはその塩。

## 2. 一般式 (IA)



10

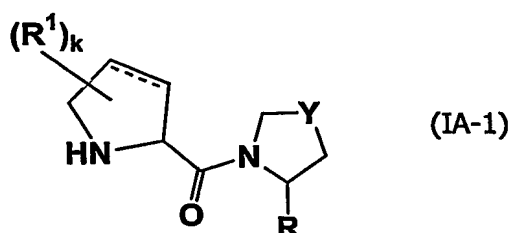
(式中、Yは $-CH_2-$ 、酸素原子、窒素原子または酸化されてもよい硫黄原子を表わし、



で示される環は置換基を有してもよく、その他の記号は請求の範

15 囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

## 3. 一般式 (IA-1)



(式中、 $k$  個の  $R^1$  はそれぞれ独立して、

(1) 1～5 個の  $R^2$  によって置換されてもよい C 1～8 炭素鎖、

(2) 1～5 個の  $R^3$  によって置換されてもよい炭素環、

5 (3) 1～5 個の  $R^3$  によって置換されてもよい複素環（この複素環の炭素原子が環 A と結合する。）を表わすか、または

(4) 環 A の隣接する炭素原子、もしくは同一の炭素原子と一緒に二つの  $R^1$  が炭素環または複素環を形成し（この環はさらに 1～5 個の  $R^3$  によって置換されてもよい。）

10  $R^2$  は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $COR^{13}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $OCOR^{13}$ 、 $OSO_2R^{13}$ 、 $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{14}COOR^{10}$ 、 $OCOOR^{10}$ 、 $OCONR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2OR^{10}$ 、 $OSO_2OR^{10}$ 、 $SOR^{13}$ 、1～5 個の  $R^3$  によって置換されてもよい炭素環または 1

15 ～5 個の  $R^3$  によって置換されてもよい複素環を表わし、

$R^3$  は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $COR^{13}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $OCOR^{13}$ 、 $OSO_2R^{13}$ 、 $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{14}COOR^{10}$ 、 $OCOOR^{10}$ 、 $OCONR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2OR^{10}$ 、 $OSO_2OR^{10}$

20  $R^{10}$ 、 $SOR^{13}$ 、置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい複素環から選択される 1～5 個の基によって置換されてもよい C 1～8 炭素鎖、

ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2$

$R^{13}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $COR^{13}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $OCOR^{13}$ 、 $OSO_2R^{13}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^{11}COR^{13}$ 、 $CONR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $NR^{14}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{14}COOR^{10}$ 、 $O$   
 $COOR^{10}$ 、 $OCONR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2OR^{10}$ 、 $OSO_2OR^{10}$ 、 $SOR^{13}$ 、

5 置換基を有してもよい炭素環または置換基を有してもよい複素環を表わし、  
 $R^{10}$ は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有してもよいC 1～8炭素鎖、
- (3) 置換基を有してもよい炭素環、または
- 10 (4) 置換基を有してもよい複素環を表わし、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{14}$ はそれぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有してもよいC 1～8炭素鎖、
- (3) 置換基を有してもよい炭素環、
- 15 (4) 置換基を有してもよい複素環、

- (5)  $COR^{13}$ 、または
- (6)  $SO_2R^{13}$ を表わし、

$R^{13}$ は

- (1) 置換基を有してもよいC 1～8炭素鎖、
- 20 (2) 置換基を有してもよい炭素環、または
- (3) 置換基を有してもよい複素環を表わし、

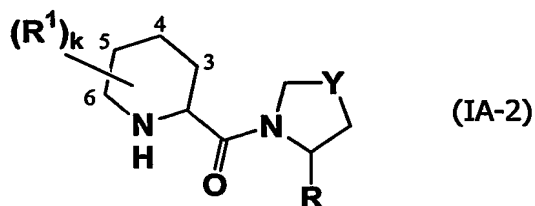
$k$ は0または1～5の整数を表わし、

$\text{---}/\text{---}$  は単結合または二重結合を表わす。

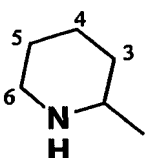
ただし、 $\text{---}/\text{---}$  が単結合のとき、 $k$ は1～5の整数である。その他の記号は

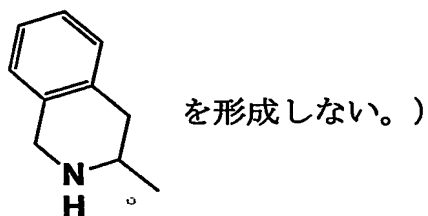
25 請求の範囲第1項および第2項記載と同じ意味を表わす。)で示される請求  
 の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

## 4. 一般式 (IA-2)



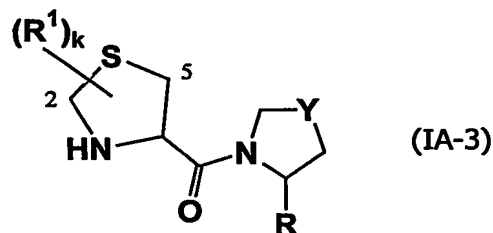
(式中、すべての記号は請求の範囲第1項および第2項と同じ意味を表わす。)

- 5 ただし、で示される環は2つのR¹と一緒に



で示される請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

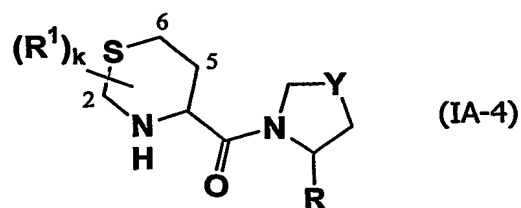
## 5. 一般式 (IA-3)



10

(式中、すべての記号は請求の範囲第2項と同じ意味を表わす。) で示される基である請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

## 6. 一般式 (IA-4)



(式中、すべての記号は請求の範囲第 2 項と同じ意味を表わす。) で示される基である請求の範囲第 1 項記載の化合物またはその塩。

- 5     7.     請求の範囲第 1 項乃至第 5 項のいずれかに記載の一般式 (I) で示される化合物またはその塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤。
8.     ジペプチジルペプチダーゼ IV 介在性疾患の予防および／または治療剤
- 10    である請求の範囲第 7 項記載の剤。
9.     ジペプチジルペプチダーゼ IV 介在性疾患が、糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、H I V 感染、皮膚病または前立腺肥大である請求の範囲第 8 項記載の剤。
- 15
10.    一般式 (I) で示される化合物またはその塩と請求の範囲第 1 項記載の P P A R アゴニスト、スルホニル尿素系血糖低下剤、インスリン感受性増強剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬および速効型インスリン分泌促進剤から選択される 1 種または 2 種以上の剤とを組み合わせるジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤。
- 20
11.    哺乳動物に有効量の一般式 (I) で示される化合物またはその塩を投与することからなるジペプチジルペプチダーゼ IV の阻害方法。

- 1 2. ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤を製造するための一般式 (I) で示される化合物またはその塩の使用。
- 5 1 3. 請求の範囲第 1 項記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。
- 1 4. 請求の範囲第 1 項記載の化合物のプロドラッグ。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, A61P3/04, 3/10, 13/08, 17/00, 35/04, 37/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/14271 A (Welfide Corp.), 21 February, 2002 (21.02.02), Full text & EP 1308439 A	1-10, 12-14
X	JP 9-509921 A (Ferring B.V.), 07 October, 1997 (07.10.97), Full text & EP 731789 A	1-10, 12-14
X	WO 02/53170 A (Institut Fuer Medizintechnologie Magdeburg G.m.b.H.), 11 July, 2002 (11.07.02), Full text & DE 1010052 A	1-10, 12-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 September, 2003 (09.09.03)	Date of mailing of the international search report 24 September, 2003 (24.09.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/53169 A (Keyneurotek A.-G. I.G.), 11 July, 2002 (11.07.02), Full text & DE 1010053 A	1-10,12-14
X	JP 2002-516318 A (Probiodrugg Gesellschaft für Arzneimittelforschung), 04 June, 2002 (04.06.02), Full text & EP 1082314 A	1-10,12-14
X	Ashworth, Doreen M.; Atrash, Butrus; Baker, Graham R.; Baxter, Andrew J.; Jenkins, Paul D.; Jones, D. Michael; Szelke, Michael, 2-Cyanopyrrolidides as potent, stable inhibitors of dipeptidyl peptidase IV, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), 6(10), 1163-1166	1-10,12-14
X	Kanai, Karoly; Erdo, Sandor; Susan, Edit; Feher, Miklos; Sipos, Judit; Podanyi, Benjamin; Szappanos, Andrea; Hermecz, Istvan, Prolyl endopeptidase inhibitors. 2. N-acyl derivatives of L-thioprolidine-pyrrolidine, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1997), 7(13), 1701- 1704	1,2,5
X	YOSHIMOTO, Tadashi; YAMAMOTO, Naoko; OGAWA, Hiroshi; FURUKAWA, Sunao; TSURU, Daisuke, Specific inhibition of dipeptidyl aminopeptidase IV by a new synthetic inhibitor, L-thiopropylthiazolidine, Agricultural and Biological Chemistry (1991), 55(4), 1135-6	1-10,12-14
X	JP 2-262557 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 October, 1990 (25.10.90), Full text & EP 1082314 A	1,2,5,13
X	JP 2-179 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 January, 1990 (05.01.90), Full text & EP 279681 A	1,2,5,13
X	Scopes, David I.C.; Hayes, Norman F.; Bays, David E.; Belton, David; Brain, John; Brown, Dearg S.; Judd, Duncan B.; McElroy, Andrew B.; Meerholz, Clive A.; et al., New.kappa.-receptor agonists based upon a 2-[(alkylamino)methyl]piperidine nucleus, Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(3), 490-501	1,2,4



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2-129168 A (Dr. Lo. Zambelletti S.p.A.), 17 May, 1990 (17.05.90), Full text & EP 361791 A	1,2,4
X	WO 90/07502 A (Zambelletti, Dr. L., S.p.A.), 12 July, 1990 (12.07.90), Full text (Family: none)	1,2,4
X	Vecchietti, Vittorio; Giordani, Antonio; Giardina, Giuseppe; Colle, Roberto; Clarke, Geoffrey D., (2S)-1-(Arylacetyl)-2- (aminomethyl)piperidine derivatives: novel, highly selective .kappa. opioid analgesics, Journal of Medicinal Chemistry (1991), 34(1), 397-403	1,2,4
X	JP 1-308250 A (Glaxo Group Ltd.), 12 December, 1989 (12.12.89), Full text & EP 330461 A	1,2,4
X	JP 63-146860 A (Dr. Lo. Zambelletti S.p.A.), 18 June, 1988 (18.06.88), Full text & EP 260041 A	1,2,4
P,X	WO 03/57666 A (Guilford Pharmaceuticals), 17 July, 2003 (17.07.03), Full text (Family: none)	1-3,7-9, 12-14
P,X	WO 03/57144 A (Guilford Pharmaceuticals), 17 July, 2003 (17.07.03), Full text (Family: none)	1-3,7-9, 12-14
P,X	WO 03/24942 A (Mitsubishi Pharma Corp.), 27 March, 2003 (27.03.03), Full text (Family: none)	1-3,7-9, 12-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10401

## <Subject of search>

The compounds according to the inventions as set forth in claims 1 to 3 involve various compounds over an extremely wide scope and it is difficult to completely examine all of these compounds. On the other hand, only parts of the claimed compounds according to the inventions as set forth in claims 1 to 3 are supported by the description in the meaning as described in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as described in PCT Article 5.

Therefore, claims 1 to 3 and claims 7 to 10 and 12 to 14 depending thereon and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried.

Such being the case, prior art documents were examined in this international search report, in so far as possible and reasonable, on the compounds specifically cited in the description concerning the inventions according to claims 1 to 3, 7 to 10 and 12 to 14.

Even though the statement in the description is taken into consideration, it is unclear to what extent of structures are involved in the term "prodrug" as set forth in claims, which makes the scopes of the compounds and drugs according to the inventions of the present case unclear.

Therefore, claim 14 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried.

Such being the case, prior art documents were examined in this international search report on the compounds specifically cited in the description.

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 37/04, 43/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, A61P3/04, 3/10, 13/08, 17/00, 35/04, 37/00, 37/04, 43/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/4025, 31/403, 31/404, 31/4245, 31/427, 31/428, 31/429, 31/437, 31/438, 31/4439, 31/454, 31/5377, 31/541, 45/00, C07D277/56, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/14, 417/06, 417/14, 471/04, 513/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/14271 A (ウェルファイド株式会社) 2002. 02. 21, 文献全体 & EP 1308439 A	1-10, 12-14
X	JP 9-509921 A (フェーリング ベスローテン フェンノートシャップ) 1997. 10. 07, 文献全体 & EP 731789 A	1-10, 12-14
X	WO 02/53170 A (Institut Fuer Medizintechnologie Magdeburg G.m.b.H.) 2002. 07. 11, 文献全体 & DE 1010052 A	1-10, 12-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 09. 03	国際調査報告の発送日 24.09.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 8615 印

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/53169 A (Keyneurotek A.-G. I.G.) 200 2.07.11, 文献全体 & DE 1010053 A	1-10, 12-14
X	JP 2002-516318 A (プロバイオドラッグ ゲゼル シャフト フュア アルツナイミッテルフォルシュング) 200 2.06.04, 文献全体 & EP 1082314 A	1-10, 12-14
X	Ashworth, Doreen M.; Atrash, Butrus; Baker, Graham R.; Baxte r, Andrew J.; Jenkins, Paul D.; Jones, D. Michael; Szelke, Mi chael, 2-Cyanopyrrolidides as potent, stable inhibitors of d ipeptidyl peptidase IV, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), 6(10), 1163-1166	1-10, 12-14
X	Kanai, Karoly; Erdo, Sandor; Susan, Edit; Feher, Miklos; Sip os, Judit; Podanyi, Benjamin; Szappanos, Andrea; Hermecz, Ist van, Prolyl endopeptidase inhibitors. 2. N-acyl derivatives of L-thioprolin-pyrrolidine, Bioorganic & Medicinal Chemi stry Letters (1997), 7(13), 1701-1704	1, 2, 5
X	Yoshimoto, Tadashi; Yamamoto, Naoko; Ogawa, Hiroshi; Furukaw a, Sunao; Tsuru, Daisuke, Specific inhibition of dipeptidyl aminopeptidase IV by a new synthetic inhibitor, L-thioprol thiazolidine, Agricultural and Biological Chemistry (199 1), 55(4), 1135-6	1-10, 12-14
X	JP 2-262557 A (ゼリア新薬工業株式会社) 199 0.10.25, 文献全体 & EP 1082314 A	1, 2, 5, 13
X	JP 2-179 A (山之内製薬株式会社) 1990.01.0 5, 文献全体 & EP 279681 A	1, 2, 5, 13
X	Scopes, David I. C.; Hayes, Norman F.; Bays, David E.; Belto n, David; Brain, John; Brown, Dearg S.; Judd, Duncan B.; McE lroy, Andrew B.; Meerholz, Clive A.; et al., New .kappa. -receptor agonists based upon a 2-[(alkylamino)methyl]piperi dine nucleus, Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35 (3), 490-501	1, 2, 4
X	JP 2-129168 A (ドットレー・ロ・ザンベレッツチ・エ ツセ・ピ・ア) 1990.05.17, 文献全体 & EP 36 1791 A	1, 2, 4
X	WO 90/07502 A (Zambeletti, Dr. L., S.p.A.) 19 90.07.12, 文献全体 (ファミリーなし)	1, 2, 4

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Vecchietti, Vittorio; Giordani, Antonio; Giardina, Giuseppe; Colle, Roberto; Clarke, Geoffrey D., (2S)-1-(Arylacetyl)-2-(aminomethyl)piperidine derivatives: novel, highly selective .kappa. opioid analgesics, Journal of Medicinal Chemistry (1991), 34(1), 397-403	1, 2, 4
X	J P 1-308250 A (グラクソ・グループ・リミテッド) 1989. 12. 12, 文献全体 & E P 330461 A	1, 2, 4
X	J P 63-146860 A (ドットレー・ロ・ザンベレッツチ・エツセ・ピ・ア) 1988. 06. 18, 文献全体 & E P 2 60041 A	1, 2, 4
PX	WO 03/57666 A (Guilford Pharmaceuticals) 2003. 07. 17, 文献全体 (ファミリーなし)	1-3, 7-9, 12-14
PX	WO 03/57144 A (Guilford Pharmaceuticals) 2003. 07. 17, 文献全体 (ファミリーなし)	1-3, 7-9, 12-14
PX	WO 03/24942 A (三菱ウェルファーマ株式会社) 2003. 03. 27, 文献全体 (ファミリーなし)	1-3, 7-9, 12-14

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲11の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲1-3の発明の化合物は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲1-3の発明の化合物の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲1-3及びこれらを引用する請求の範囲7-10、12-14並びに明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲1-3、7-10、12-14の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲14及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。